

# **Bruken av antiepileptika i Norge i perioden 2004-2009**

*Mastergradsoppgave i farmakologi*

**Hilde Fossmark**



Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

November 2010

# **Bruken av antiepileptika i Norge i perioden 2004-2009**

*Mastergradsoppgave i farmakologi*

**Hilde Fossmark**



Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO

Veiledere:

Hege Christensen

Cecilie Johannessen Landmark

## FORORD

Masteroppgaven er utført som en del av mastergraden i farmasi ved Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. Arbeidet er utført i perioden august 2009 til november 2010.

Først og fremst vil jeg rette en spesiell takk til min hovedveileder Cecilie Johannessen Landmark. Ditt enorme engasjement og alltid like raske og nyttige tilbakemeldinger har gjort dette til en lærerik og spennende prosess. Har aldri hørt om eller møtt andre veiledere så engasjerte som deg! I tillegg vil jeg takke internveileder ved Farmasøytisk Institutt, professor Hege Christensen, for at hun hadde tro på dette prosjektet og tok seg av alt det formelle rundt oppgaven.

I tillegg var det flere i forskningsgruppen til Cecilie som også bidro. Overlege Pål Gunnar Larsson ved avdeling for kompleks epilepsi, SSE/Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus bidro med utallige uttrekk fra Mysql databasen i tillegg til nyttige tilbakemeldinger på oppgaven generelt. Seniorforsker Svein I Johannessen og sykehusfarmasøyt på SSE Elisif Rytter bidro også med gode innspill under hele prosessen. Også takk til Ida Rudberg som tok seg tid til å lese gjennom oppgaven og kom med nyttige innspill.

Også takk til medstudent Irene Tysse. Det har vært kjekt å gå gjennom denne prosessen sammen med deg, vi har hatt mange gode og ikke minst frustrerende stunder sammen. Sist men ikke minst vil jeg takke Helge som har støttet meg gjennom hele prosessen, alltid kommet med oppmuntringer når de var mest nødvendige og hatt tålmodighet med meg.

Stavanger, november 2010

Hilde Fossmark

# INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	4
ABSTRACT .....	6
SAMMENDRAG .....	7
FORKORTELSER/DEFINISJONER .....	8
1 INTRODUKSJON .....	9
1.1 Bakgrunn for valg av oppgave.....	9
1.2 Hensikten med oppgaven.....	9
1.3 Hva epilepsi er .....	9
1.4 Hvordan anfall oppstår .....	10
1.5 Klassifisering av anfall .....	10
1.6 Antiepileptika .....	11
1.7 Hvordan antiepileptika virker .....	12
1.8 Nyere og eldre antiepileptika.....	14
1.9 Behandling av epilepsi.....	15
1.10 Spesielle pasientpopulasjoner .....	16
1.10.1 Kvinner og epilepsi .....	16
1.10.2 Barn og epilepsi .....	17
1.10.3 Eldre og epilepsi .....	17
1.11 Bruk av antiepileptika mot andre lidelser .....	18
1.11.1 Psykiatri .....	19
1.11.2 Smerter .....	19
1.11.3 Migrene .....	19
1.12 Dokumentasjon av legemiddelforbruk .....	20
1.13 Reseptregisteret .....	22
1.14 Legemiddelovervåking .....	23
2 METODE .....	24
2.1 Innhenting og analysering av data fra Reseptregisteret .....	24
2.2 Prosjektgodkjenning .....	24
2.3 Innsamling og uthenting av data.....	24
2.4 Inklusjonskriterier/eksklusjonskriterier .....	25
2.5 Praktisk gjennomføring av datasøk .....	25
2.6 Etisk vurdering .....	26
2.7 Statistikk .....	27
2.8 Beregninger .....	27

<b>3 RESULTATER</b>	<b>28</b>
3.1 Epilepsipopulasjonen og generelt forbruk av antiepileptika	28
3.2 Mest brukte antiepileptika	31
3.3 Kjønnforskjeller	32
3.4 Aldersforskjeller	35
3.5 Bruk av antiepileptika hos barn og ungdom	37
3.6 Nyere og eldre antiepileptika	40
3.7 Polyterapi	40
3.8 Generika	42
3.9 Forhold mellom forbruk i DDD og antall pasienter som brukte hvert antiepileptika	44
3.10 Bruk av antiepileptika mot andre indikasjoner	45
3.10.1 Psykiatri	46
3.10.2 Smerter	47
3.10.3 Migrene	48
3.11 Misbruk av pregabalin?	49
<b>4 DISKUSJON</b>	<b>50</b>
4.1 Epilepsipopulasjonen og generelt forbruk av antiepileptika	50
4.2 Mest brukte antiepileptika	50
4.3 Kjønnforskjeller	51
4.4 Aldersforskjeller	51
4.5 Bruk av antiepileptika hos barn og ungdom	52
4.6 Nyere og eldre antiepileptika	53
4.7 Polyterapi	53
4.8 Generisk bytte	54
4.9 Forhold mellom forbruk i DDD og antall pasienter som brukte hvert antiepileptika	55
4.10 Bruk av antiepileptika mot andre indikasjoner	56
4.10.1 Psykiatri	57
4.10.2 Smerter	57
4.10.3 Migrene	57
4.11 Misbruk av pregabalin?	57
4.12 Metodediskusjon	58
4.12.1 Reseptregisteret	58
4.12.2 Beregning og tolkning av resultater	59
<b>5 KONKLUSJON</b>	<b>61</b>
<b>6 PERSPEKTIV</b>	<b>62</b>
<b>7 LITTERATURLISTE</b>	<b>63</b>

## ABSTRACT

**Background:** The Norwegian Prescription Database (NorPD) was established in Norway in 2004. This makes it possible to investigate the magnitude of use of drugs and changes in the prescription patterns over time. Antiepileptic drugs include drugs with various effects, adverse effects and interactions, and they are therefore important to investigate. The aim of this study was to investigate the use of antiepileptic drugs in epilepsy, what differences there are in prescriptions between gender and age, changes in prescription patterns over time, and use in other indications.

**Method:** This is a population-based pharmacoepidemiologic study. The data material consisted of all prescriptions of antiepileptic drugs from Norwegian pharmacies from NorPD (2004-2009), which included 38-47000 patients with epilepsy each year. Variables included age, sex, diagnosis-related reimbursement codes and the use of antiepileptic drugs. The data were anonymous with no patient identification.

**Results:** The most commonly used drugs were valproate and lamotrigine in children, carbamazepine and lamotrigine in adults and carbamazepine and phenobarbital in the elderly. The use of new antiepileptic drugs increased for each year and was 49 % of the total use in 2009 (3,25 DDDs/1000 inhabitants/day), mostly represented by lamotrigine, levetiracetam and oxcarbazepine. There were large age- and gender differences. Lamotrigine and valproate were most commonly used in women (55 %) and men (59 %), respectively. There were 18 % who used polytherapy with antiepileptic drugs, and the combination of valproate and lamotrigine was most frequent. Of patients using lamotrigine in 2004-2008, 14 % received different generic preparations, which may lead to seizure breakthrough or excessive adverse effects. Antiepileptic drugs are mainly used in epilepsy (6,6 DDDs/1000 inhabitants/day), and the use in psychiatry and pain is increasing, and consisted of 18 % and 27 %, respectively, in 2009 in these conditions.

**Conclusion:** There are differences in the use regarding gender and age. New antiepileptic drugs have increased in use. As the use of newer antiepileptic drugs need more documentation regarding safety aspects, it is important to continue to investigate and map their use. Polytherapy increases the potential for interactions and adverse effects. Antiepileptic drugs have increased its use in other indications. This has shown to be an important method for investigating the use of drugs, which will benefit the patients regarding surveillance, mapping and quantification of use, and the use of drugs in various patient groups.

## SAMMENDRAG

**Bakgrunn:** Et nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) ble opprettet i Norge i 2004. Dette gjør det mulig å undersøke omfang av legemiddelbruk og endringer i forskrivningsmønster over tid. Antiepileptika er en gruppe legemidler med ulike effekter, mange bivirkninger og interaksjoner, som gjør det viktig å undersøke bruken av disse. Hensikten med denne studien var å undersøke forbruket av antiepileptika mot epilepsi, hvilke forskjeller det er i forskrivning til barn, voksne og eldre, og mellom kjønn, hvordan forskrivningsmønsteret endrer seg over tid, og bruk ved andre indikasjoner.

**Metode:** Undersøkelsen er en populasjonsbasert farmakoepidemiologisk studie. Datagrunnlaget bestod av alle ekspederinger av antiepileptika fra norske apotek i Reseptregisteret, 2004-2009, og inkluderte 38-47000 epilepsipasienter hvert år. Variable som alder, kjønn, sykdomspunkter/diagnosekoder og antiepileptikabruk ble samlet inn. Alle pasientene var anonymiserte.

**Resultater:** Valproat og lamotrigin var de mest brukte antiepileptika hos barn, mens det hos voksne var karbamazepin og lamotrigin og hos eldre karbamazepin og fenobarbital. Forbruket av nye antiepileptika økte hvert år og var 49 % av totalforbruket i 2009 (3,25 DDD/1000 innbyggere/døgn), mest representert av lamotrigin, levetiracetam og okskarbazepin. Det var tydelige kjønns- og aldersforskjeller for lamotrigin og valproat som ble brukt i størst grad av henholdsvis kvinner (55 %) og menn (59 %). Det var 18 % av pasientene som brukte flere antiepileptika samtidig, og kombinasjonen lamotrigin og valproat var den hyppigste. Hos pasientene som brukte lamotrigin i perioden 2004-2008 ble det foretatt generisk bytte hos 14 % av pasientene som potensielt kan føre til bivirkninger eller anfallsgjennombrudd. Antiepileptika brukes i størst grad mot epilepsi (6,6 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009), men også innen psykiatri og ved smertetilstander hvor forbruket er stadig økende. I 2009 var forbruket henholdsvis 51 %, 18 % og 27 % i de respektive gruppene.

**Konklusjon:** Det er tydelige forskjeller i bruk av antiepileptika med hensyn til kjønn og alder. Nye antiepileptika blir stadig brukt i større grad. Ettersom nyere antiepileptika ikke har fullstendig dokumentasjon angående bruk og sikkerhetsaspekter, er det viktig å fortsette og kartlegge bruken av disse. Antiepileptika brukes i økende grad mot andre lidelser enn epilepsi. Polyterapi øker interaksjonspotensialet og bivirkningspotensialet. Dette er en viktig metode for å studere legemiddelbruk som vil komme pasientene til gode når det gjelder å overvåke, kartlegge og kvantifisere bruk, og bruk av legemidler i forskjellige pasientgrupper.

## FORKORTELSER/DEFINISJONER

Antiepileptika	N03A i ATC-systemet
ATC-systemet	ATC-systemet er et internasjonalt (Anatomisk terapeutisk kjemisk) klassifikasjonssystem for legemidler. ATC-systemet er hierarkisk og legemidlene blir klassifisert ned til substansnivå
CYP-P450	Cytokrom P-450 enzymer
DDD	Definert døgndose <i>”DDD er den antatte gjennomsnittets vedlikeholdsdose per dag for et legemiddel brukt for dets hovedindikasjon hos voksne.”</i>
DDD/1000 innb/døgn	<i>”DDD/1000 innbyggere/døgn er et estimat over hvor mange av befolkningen som bruker et legemiddel”</i>
Epilepsi	<i>”Epilepsi er en forstyrrelse i hjernen karakterisert av en varig predisposisjon til å generere epileptiske anfall og av de nevrobiologiske, kognitive, psykologiske og de sosiale konsekvensene av denne tilstanden. Definisjonen for epilepsi krever at det har oppstått minst et epileptisk anfall.”</i>
Epileptisk anfall	<i>”Et epileptisk anfall er en forbigående hendelse av tegn og/eller symptomer grunnet unormal overdreven eller synkron aktivitet i nevronene i hjernen.”</i>
FHI	Nasjonalt folkehelseinstitutt
SQL/MySQL	Structured query language (SQL) er et språk som brukes til å formulere og kjøre spørringer mot database administrasjonssystemet, MySQL.
TDM	Terapeutisk legemiddelmonitorering
WHO	Verdens helseorganisasjon



# 1 INTRODUKSJON

## 1.1 Bakgrunn for valg av oppgave

Det har blitt markedsført flere nye antiepileptika de siste årene, og spesielt for disse legemidlene trenger man mer dokumentasjon om bruken i ulike pasientgrupper. I tillegg er bruken av antiepileptika mot andre lidelser enn epilepsi lite undersøkt. Etter at Reseptregisteret ble grunnlagt har man en ny metode å undersøke bruken av legemidler på.

## 1.2 Hensikten med oppgaven

Hensikten med denne studien var å undersøke forbruket av antiepileptika mot epilepsi, hvilke forskjeller det er i forskrivning til barn, voksne og eldre, og mellom kjønn, hvordan forskrivningsmønsteret endrer seg over tid, og bruk ved andre indikasjoner. Dette bidrar til legemiddelovervåking nasjonalt og internasjonalt.

## 1.3 Hva epilepsi er

Epilepsi er blant den vanligste av alle alvorlige nevrologiske sykdommer verden over, og 3 % av befolkningen vil ha epilepsi på et tidspunkt i livet, med høyest risiko i tidlig alder og når man er over 60 år (1). International League Against Epilepsy (ILAE) og International Bureau for Epilepsy (IBE) har kommet til enighet om definisjoner på epilepsi og epileptisk anfall:

*”Et epileptisk anfall er en forbigående hendelse av tegn og/eller symptomer grunnet unormal overdreven eller synkron aktivitet i nevronene i hjernen. Epilepsi er en forstyrrelse i hjernen karakterisert av en varig predisposisjon til å generere epileptiske anfall og av de nevrobiologiske, kognitive, psykologiske og de sosiale konsekvensene av denne tilstanden. Definisjonen for epilepsi krever at det har oppstått minst et epileptisk anfall (2).”*

Tidligere definisjoner på epilepsi har krevd at man må ha to anfall for å kunne diagnostisere epilepsi. Denne definisjonen krever kun ett anfall, men i tillegg kreves det at det må være en varig forstyrrelse i hjernen i stand til å forårsake nye anfall (2).

## 1.4 Hvordan anfall oppstår

Området i hjernen hvor anfall oppstår, antas å være knyttet til hjernebarken, den grå substans. Nevroner danner komplekse nettverk, gjennom synapser til tusenvis av andre nevroner. Hvis nevronene fyrer spontant, og det blir en langvarig, synkron og kraftig depolarisering kan det resultere i at en rekke aksjonspotensialer blir utløst i hver celle. Mange slike aksjonspotensialer i samme nettverk eller fokus, kan resultere i et epileptisk anfall. Et anfall er en forbigående epileptisk hendelse med karakteristiske forandringer i oppførsel med elektrofysiologiske forandringer som vanligvis kan detekteres med elektroencefalogram (EEG) målinger som viser hjernens aktivitet. De spontane firingene, eller utladningene, kan skyldes en forsterket eksitasjon eller en nedsatt inhibisjon. Epileptisk aktivitet kan oppstå ved ubalanse mellom den inhibitoriske neurotransmitteren GABA og de eksitatoriske neurotransmitterne glutamat og aspartat (3-5). Denne teorien kan allikevel være en oversimplifisering. Kortikale nettverk som forårsaker svingninger, som inhibitoriske nettverk, nevronal kommunikasjon og intrinsiske nevronale egenskaper, er tenkt å være avgjørende elementer for generering av anfall. Overgangen til et anfall kan derfor være forårsaket av forandringer i intrinsiske nevronale egenskaper i tillegg til ubalanse mellom eksitasjon og inhibisjon i hjernen (1).

## 1.5 Klassifisering av anfall

Det kan være mange forskjellige årsaker til epileptiske anfall, i tillegg til at de kan utarte seg på mange forskjellige måter. Et slikt anfall er et symptom på at det er en ubalanse i hele eller deler av hjernen som har forårsaket anfallet (6). De epileptiske anfall som kan klassifiseres blir inndelt i hovedgruppene generaliserte og partielle anfall ut i fra om de berør hele hjernen (generaliserte) eller bare enkelte områder i hjernen (partielle) (tabell 1.1) (7).

**Tabell 1.1:** Oversikt over anfallsklassifisering

<b>Generaliserte anfall</b>	<b>Partielle anfall</b>
Absenser (typiske og atypiske)	Enkle partielle anfall (uten bevissthetsforstyrrelse)
Generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK)	Komplekse partielle anfall (med bevissthetsforstyrrelse)
Myoklone anfall	Partielle anfall med sekundær generalisering
Atoniske anfall	
Toniske anfall	
Kloniske anfall	

I tillegg er det status epilepticus. Dette er en livstruende tilstand med vedvarende epileptisk aktivitet uten stans eller et nytt anfall like etter det foregående er stoppet. Det har vært diskusjon i fagmiljøet for hvor lenge et anfall må vare før det kan defineres som status epilepticus. Det er klinisk data som viser at det er lite sannsynlig at et generalisert krampeanfall vil spontant avsluttes hvis det har vart i minst fem minutter. Et slikt anfall kan dermed klassifiseres som status epilepticus ettersom det da er behov for akutt behandling (8).

## 1.6 Antiepileptika

Medikamentell behandling er hva man først prøver til epilepsipasienter. Ettersom det finnes over 20 forskjellige antiepileptika, og noen i tillegg krever spesiell oppfølging, spesielt i starten av behandling da de kan være forbundet med bivirkninger, er det en spesialistoppgave å starte behandling. Behandlingen kan siden følges opp av allmennleger (9). Det er også viktig å stille riktig diagnose, slik at man får prøve et antiepileptika som har vist effekt ved det aktuelle syndromet/anfallstypen (10). Ingen antiepileptika kurerer eller påvirker selve epilepsien, men de påvirker ved å redusere eller fjerne risikoen for å få anfall, slik at det blir en redusert tendens til anfall (9).

## 1.7 Hvordan antiepileptika virker

Antiepileptika blir ikke som andre legemidler klassifisert etter virkningsmekanisme. Dette skyldes flere faktorer. Selv om man vet mye om hvordan de forskjellige antiepileptika virker på molekylært nivå, er det fremdeles noe man ikke vet. De fleste antiepileptika har også flere enn en virkningsmekanisme (11, 12). I tillegg antas det at virkningen av antiepileptika, mot epilepsi og også andre lidelser, og hvordan det påvirker patofysiologien av sykdommen, ikke er mekanismebasert (1, 11).

Man kan allikevel til en viss grad gruppere hovedmekanismene av antiepileptika. De viktigste hovedmekanismene er (11, 12):

- Hemming av spenningsstyrte natriumkanaler (dempe eksitabilitet i membranen)
- Hemming av kalsiumkanaler (dempe eksitabilitet i membranen)
- Øke GABAerg inhibisjon
- Hemme glutamaterg eksitabilitet

Man har spenningsstyrte natriumkanaler både pre- og postsynaptisk som er stengt ved hvilepotensiale, og åpnes i respons til depolarisering av membranen i løpet av få hundre mikrosekunder. Dette gir aktivering. Da strømmer natriumioner inn, som etter få millisekunder fører til inaktivering gjennom en prosess kalt hurtig inaktivering. Dette betyr at de mange tusen spenningsstyrte natriumkanalene som hurtig skifter mellom å være åpne eller lukkede fører til de store forandringene i natriumnivåene målt i cellene. Ved epilepsi kan det oppstå en mer vedvarende strøm av natriumioner på grunn av ufullstendig inaktivering som fører til hyperekситabilitet i membranen. Fenytoin og karbamazepin hemmer spenningsstyrte natriumkanaler, og denne hemmingen er både spennings- og frekvensavhengig slik at de kan undertrykke anfall med minimal effekt på kognisjon. Det er også andre antiepileptika som virker på spenningsstyrte natriumkanaler (figur 1.1), men disse har bredere terapeutiske profiler (13).

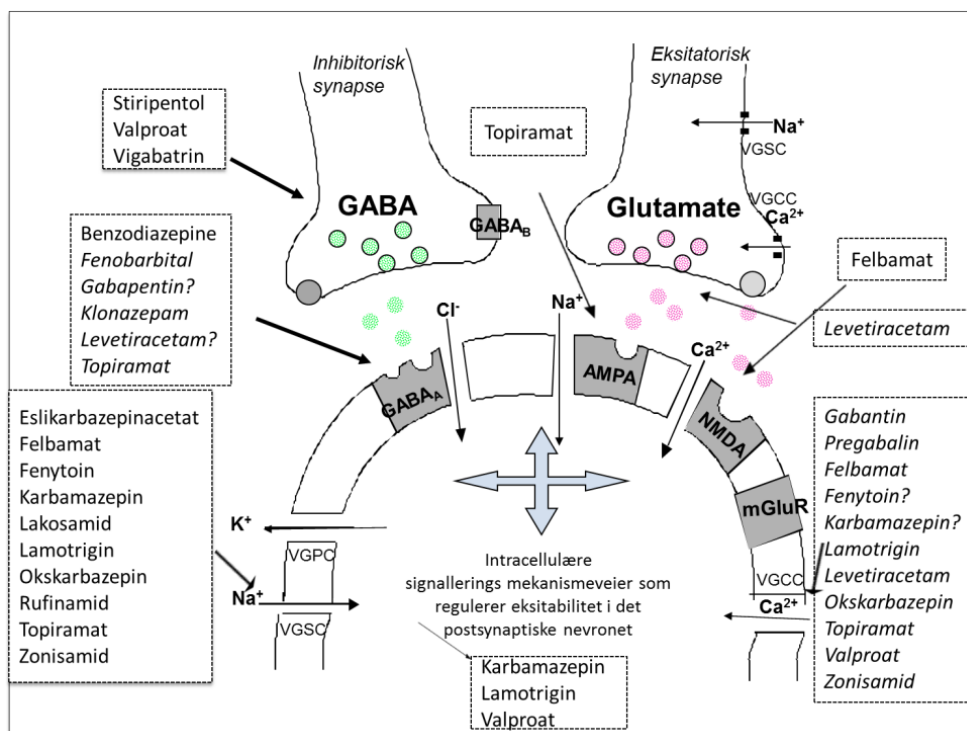
Spenningsstyrte kalsiumkanaler kan bli delt inn i høy-spenningsstyrte (HVA) og lav-spenningsstyrte (LVA) kalsiumkanaler. Høy-spenningsstyrte kanaler trenger følgelig høyere membrandepolarisering for aktivering. Det er bevis på at LVA kanaler spiller en rolle ved epilepsi, men det er også antiepileptika som virker på HVA kanaler (lamotrigin). Ved at kalsium ioner ( $\text{Ca}^{2+}$ ) slipper inn gjennom LVA kanalen fører dette til depolarisering av membranen. Dette genererer lav terskels spikes (LTS) som trigger natrium-avhengige

aksjonspotensialer og dermed økt eksitabilitet i membranen. Ved å bruke antiepileptika som blokkerer for disse spenningsstyrte kalsiumkanalene kan man dermed undertrykke epileptiske anfall (14, 15).

Antiepileptika som øker virkningen av GABA undertrykker anfall ved å øke nevronal inhibisjon. Det er flere måter som fører til forsterket GABA virkning. Både barbiturater og benzodiazepiner forsterker GABA. Man har antiepileptika som har spesifikk effekt på GABA enten ved å blokkere for transport av GABA eller ved hemming av enzymet GABA transaminase som bryter ned GABA. Det er også antiepileptika som man antar forsterker GABAerg inhibisjon med en mer kompleks virkningsmekanisme (15).

Flere antiepileptika kan hemme glutamaterg eksitabilitet. Dette kan gjøres direkte ved å hemme eksocytose av nevrotransmitter, eller ved å hemme ligandstyrte glutamat reseptorer. Andre antiepileptika kan også indirekte redusere eksitatorisk glutamaterg eksitabilitet, ved å hemme ligandstyrte kalsium- eller natriumkanaler. På denne måten får man hemmet glutamaterg eksitabilitet som kan undertrykke anfall (12).

Figur 1.1 og tabell 1.2 viser oppsummering av de forskjellige virkningsmekanismene og hvilke antatte virkningsmekanismer alle registrerte antiepileptika i Norge har.



**Figur 1.1:** Nevroner danner synapser, og her vises virkningsmekanismene til de forskjellige registrerte norske antiepileptika i synapsen. Figuren er modifisert og gjengitt med tillatelse fra Cecilie Johannessen Landmark.

**Tabell 1.2:** Oversikt over antiepileptika med tilhørende virkningsmekanismer

	<b>Blokkering av spennings-styrte natrium-kanaler</b>	<b>Selektiv potensering av GABA medierte responser</b>	<b>Redusert glutamaterg aktivitet</b>	<b>Blokkering av kalsiumkanaler</b>	<b>Andre virknings-mekanismer</b>
<b>Eldre antiepileptika</b>					
Benzodiazepiner	-	++	-	-	-
Karbamazepin	++	-	-	+	+
Klonazepam	-	+	-	-	-
Fenobarbital	-	++	-	?	+
Fenytoin	++	-	-	?	+
Valproat	?	+	-	+	++
<b>Nyere antiepileptika</b>					
Eslikarbazepinacetat	+	-	-	-	-
Felbamat	++	+	++	+	+
Gabapentin	?	?	-	++	?
Lacosamid	+	-	-	-	-
Lamotrigin	++	-	-	++	+
Levetiracetam	-	+	+	+	++
Okskarbazepin	++	-	-	+	+
Pregabalin	-	-	-	++	-
Rufinamid	+	-	-	-	-
Stiripentol	-	+	-	-	-
Topiramat	++	+	++	+	+
Vigabatrin	-	++	-	-	-
Zonisamid	+	-	-	+	-

++ Hovedvirkning, + Sekundærvirkning, - ingen virkning, ? ikke enighet om virkning

Tabellen er basert på Perucca (11) og Johannessen Landmark (12, 16).

## 1.8 Nyere og eldre antiepileptika

I tillegg til å klassifisere antiepileptika ut fra virkningsmekanisme kan man også dele dem inn i to grupper, nyere og eldre antiepileptika, etter om de ble markedsført før eller etter 1992.

Tabell 1.2 viser de antiepileptika som hadde markedsføringstillatelse i Norge i perioden 2004-2009 og også hvordan de er klassifisert (17, 18).

Ettersom de fleste nye antiepileptika først blir markedsført som tilleggshandling med andre antiepileptika er interaksjonspotensialet også en viktig faktor. Ved utvikling av nye antiepileptika er dette noe som vektlegges, interaksjonspotensialet blir nøye studert og det arbeides med å finne nye antiepileptika som ikke har interaksjonspotensiale. Det er generelt et mindre interaksjonspotensiale hos de nyere antiepileptika sammenlignet med de eldre antiepileptika (19).

## 1.9 Behandling av epilepsi

Selv om antiepileptika forhindrer epileptiske anfall, kurerer de ikke epilepsi ei heller påvirker de underliggende årsaker som gir tendensen til å oppleve anfall. For de forskjellige anfallstypene innenfor partielle og generaliserte anfall er det forskjellige antiepileptika som blir anbefalt basert på nytte-risiko forholdet. De forskjellige nye antiepileptika er veldig like i effektivitet, bortsett fra gabapentin som ikke viser like god effekt som de andre. Allikevel, ingen av de nye antiepileptika har vist seg å være bedre mot partielle anfall med hensyn til effektivitet enn karbamazepin og valproat som er klassifisert som gamle antiepileptika (1). Nye antiepileptika kan allikevel ha den fordel at de ikke interagerer like mye med andre legemidler, enten ved enzymhemming eller -indusering (20). I tillegg er flere av de nye antiepileptika ikke assosiert med hypersensitivitetsreaksjoner (1). Man har for eksempel lakosamid som kan gis intravenøst og som er stabilt ved romtemperatur, mens retigabin som enda ikke er et registrert antiepileptika kan ha effekter på muterte kaliumkanaler (20). Nå blir det derfor anbefalt at dersom man skal starte behandling av partielle anfall hos en pasient med ny-diagnostisert epilepsi så bør man velge et nyere antiepileptika. Det bør også ta hensyn til pasientens karakteristikk ved valg av behandling (1). Det er forskjellige retningslinjer som foreslår hvilket antiepileptika man først bør prøve, både for generaliserte og partielle anfall og hvis man ikke kommer i mål med det er det også andre og tredje valg man kan prøve for å oppnå anfallskontroll. Allikevel, de norske retningslinjene har ikke blitt oppdatert på flere år, derimot publiserte ILAE nye retningslinjer i 2006 (21). I tillegg til hvilke(t) antiepileptika er satt som førstevalgspreparat for en spesifikk anfallstype/syndrom i retningslinjer er det flere andre faktorer som også spiller inn på valg av antiepileptika: tolerabilitet av antiepileptika, sikkerhet, hvor lett det er å innta for å oppnå god compliance, farmakokinetikk, eventuelt andre legemidler nå eller i fremtiden, kostnad av legemiddel og forskrivers preferanser (1, 21).

Det finnes også andre alternativer som kirurgi, vagusstimulering og ketogen diett. Man bør vurdere kirurgi hvis antiepileptika ikke har ført til anfallskontroll etter 1-2 år (6). Omtrent 65 % responderer bra på medikamentell behandling, mens 35 % har ukontrollert epilepsi. Det er denne gruppen som har ukontrollert epilepsi hvor man bør prøve annet enn medikamentell behandling. Ettersom det kan forekomme bivirkninger av alle antiepileptika må man ta en nytte-risiko vurdering før man starter opp behandling. Generelt anbefaler man å behandle hvis anfallene er hemmende for pasienten eller hvis anfallene kan antas å komme så ofte at de påvirker pasienten i større og mer alvorlig grad enn bivirkningene av antiepileptika (1).

## 1.10 Spesielle pasientpopulasjoner

### 1.10.1 Kvinner og epilepsi

Det er flere faktorer hos kvinner som gir ekstra utfordringer i forbindelse med håndtering av epilepsisykdommen. Dette gjelder først og fremst graviditet, men pubertet, menstruasjon, prevensjon, menopause og bivirkninger av antiepileptika er også noe man må ta hensyn til. For 33 % til 67 % av jenter med epilepsi endrer anfallsfrekvensen seg når de når puberteten. Dette kan være i form av økt, redusert eller endret anfallsform. I tillegg er det flere som opplever faste anfallsmønstre i forbindelse med menstruasjon, med økt forekomst av anfall like før og i løpet av de første dagene av menstruasjonen. I tillegg har kvinner med epilepsi også oftere menstruasjonsforstyrrelser (22). Når det gjelder prevensjon er det flere antiepileptika som inducerer CYP enzymene i leveren. Man får følgelig en økt clearance av prevensjonsmiddelet som kan føre til tap av effekt av prevensjonsmiddelet (23, 24). Dette må man ta hensyn til ved valg av prevensjonsmiddel hvis pasienten står på noen av de antiepileptika som spesielt er forbundet med induksjon, som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital. Kombinasjonspiller er sammensatt av østrogen og gestagen. Østrogen virker konvulsivt, mens gestagen virker antikonvulsivt. Allikevel, anses dette som av liten betydning på anfallsfrekvens, slik at man ikke tar dette med i betraktning ved valg av prevensjonsmetode (22, 24). Det finnes begrenset informasjon om kvinner med epilepsi og menopause, men det ser ut til at disse kvinnene kommer tidligere i menopause. Etter etablert menopause er østrogenproduksjonen svært lav, og ettersom østrogen virker konvulsivt oppleves det generelt en lavere anfallsfrekvens etter etablert menopause. Flere antiepileptika kan også gi kjønns spesifikk bivirkninger, flere påvirker hormonbalansen, og flere kan gi kosmetiske bivirkninger som vektøkning, hårvekst eller hårtap og hudforandringer (22).

Man har lenge visst at kvinner med epilepsi har høyere rate for fødsler med fødselsdefekter. Det har også blitt vist at disse skyldes bruken av antiepileptika og ikke den underliggende sykdommen. Allikevel så må man i de aller fleste tilfeller av gravide kvinner med epilepsi fortsette behandling med antiepileptika da ukontrollerte anfall kan være mer skadelige for kvinnen og fosteret enn det antiepileptika er. Utfordringen ligger da i å finne antiepileptika som er assosiert med minst risiko (25). I løpet av svangerskapet kan farmakokinetikken av antiepileptika forandres på grunn av en rekke fysiologiske forandringer. Dette kan føre til redusert absorpsjon, forandret distribusjon, redusert proteinbinding, økt metabolisme på grunn av økt enzymkapasitet og økt ekskresjon (26).



### 1.10.2 Barn og epilepsi

Barn kan ha andre anfallstyper og syndromer enn voksne. I tillegg har barn en helt annen farmakokinetikk enn voksne, der de har redusert halveringstid og økt clearance. Dette fører til lavere serumkonsentrasjoner. Referanseverdiene som er oppgitt for de forskjellige antiepileptika er nesten utelukkende basert på den voksne befolkningen, uten å se på om verdiene er annerledes hos barn. Derfor kan man ikke se på barn som små voksne ved valg av antiepileptika og titrering av dose (26). I tillegg er forstyrret kognitiv utvikling sett hos barn med epilepsi, som kan ha flere årsaker. Forstyrret kognitiv utvikling påvirker i størst grad oppmerksomhet, konsentrasjon og hukommelse, dette fører da ofte til dårligere akademiske resultater. Derfor ved behandling av epilepsi hos barn er det viktig at man opprettholder læringsevnen. Selv om effektiv behandling med antiepileptika kan redusere de negative effektene av anfall, kan noen antiepileptika i seg selv forstyrre kognisjon, spesielt oppmerksomhet, og mental og psykomotorisk hastighet. Generelt er første generasjons antiepileptika mer linket med kognitive problemer, mens de nyere antiepileptika med unntak av topiramet ikke påvirker kognisjon i særlig grad (27).

Nyfødte, spesielt de som er for tidlig født, har liten enzymaktivitet som øker raskt. Ved 2-3 års alder har barn en høyere clearance av de fleste legemidler sammenlignet med voksne. Det betyr at barn generelt trenger en høyere dose ut fra kroppsvekt enn det voksne trenger. Det kan allikevel være store forskjeller i modning av de forskjellige enzymisoformene, og mellom individer. Dette gir da større farmakokinetiske variasjoner hos de yngste pasientene (28).

### 1.10.3 Eldre og epilepsi

Epilepsi er den tredje mest vanlige sykdommen i hjernen hos eldre, etter slag og demens. Epilepsi hos eldre er nesten alltid fokal, det vil si at det ikke berører hele hjernen, men generalisert epilepsi kan også oppstå hos eldre, selv om det er sjeldent. Epilepsien skyldes da oftest en underliggende årsak, som regel cerebrovaskulær, for eksempel slag, eller nevrodegenerativ sykdom. Dessverre er det ofte at epileptiske anfall hos eldre ikke blir oppdaget, men forvekslet med mentale forandringer. Det er i motsetning til yngre pasienter vanligvis ikke aura før anfall, som gjør det vanskelig å oppdage og klassifisere anfallene (29). Farmakokinetikk er en viktig faktor å ta hensyn til ved valg av antiepileptika og behandling av eldre. For distribusjon av antiepileptika er det for fenytoin og valproat vist økt andel fritt legemiddel i serum. Når den frie delen øker, vil terapeutiske og toksiske effekter oppnås ved lavere totale serumkonsentrasjoner enn normalt, og må tas hensyn til ved terapeutisk

legemiddelmonitorering (TDM) hvor man normalt måler den totale konsentrasjonen av fritt og bundet legemiddel. I tillegg kan man ved økende alder få økende andel fettvev i kroppen, dette vil redusere eliminasjon av lipofile legemidler, mens det vil øke eliminasjonen av hydrofile legemidler (30). Metabolisme av legemidler er en annen faktor som kan bli påvirket stort hos eldre mennesker. Dette skyldes at fase I reaksjoner hos eldre generelt foregår ved en mye lavere hastighet, som skyldes redusert aktivitet av CYP enzymer som bryter ned legemidlene og klargjør dem for fase II metabolisme. Det er også vist noe reduksjon i fase II metabolisme hos eldre. I tillegg er det med økende alder også redusert nyrefunksjon. Dette påvirker da eliminasjonen av de antiepileptika som skilles ut uforandret i urin. Dette gjelder da spesielt gabapentin, levetiracetam, pregabalin og vigabatrin (26, 30). Ved behandling av eldre er det derfor flere hensyn som må tas, i tillegg til at de ofte har komorbide lidelser slik at det må tas hensyn til interaksjoner med andre legemidler enn antiepileptika i tillegg. Det er lite studier på valg av behandling hos eldre, derfor baseres valg på studier og erfaringer gjort hos yngre pasienter. Ved oppstart av behandling med antiepileptika hos eldre startes det med en lav dose, grunnet farmakokinetikk, ettersom eldre er mer sensitive til sentrale og systemiske bivirkninger av antiepileptika, spesielt på kognitiv funksjon (29).

### **1.11 Bruk av antiepileptika mot andre lidelser**

I tillegg til bruk mot epilepsi, har også noen antiepileptika godkjente indikasjoner mot andre lidelser, både nevrologiske og psykiatriske lidelser, som migrene, nevropatisk smerte og bipolare lidelser. I tillegg brukes antiepileptika ”off-label”, det vil si uten foreløpig godkjent indikasjon, mot lidelser som angst, tremor, schizofreni, sosial fobi, myotoni, posttraumatisk stresslidelse og alkoholmisbruk og avvenning (31).

Det forskes på derivater av eksisterende antiepileptika til bruk mot andre lidelser enn epilepsi, som bipolar lidelse, nevropatisk smerte og migrene. Disse derivat forbindelse må da være mer potente, tryggere og ha en mer ønskelig farmakokinetikk for å lykkes som nye antiepileptika. Det er stadig økende forbruk av antiepileptika mot andre lidelser, og det er derfor viktig at de nye forbindelsene blir evaluert med hensyn til effekt for også disse lidelsene (31).

### **1.11.1 Psykiatri**

Det er fire antiepileptika som brukes innen behandlingen av psykiatriske lidelser; lamotrigin, valproat, karbamazepin og pregabalin (16). Både lamotrigin og karbamazepin ser ut til å påvirke stemningstilstander på en positiv måte. En hypotese for hvordan dette skjer er at disse antiepileptika påvirker det limbiske systemet som er kjent å være relatert til følelser. Dette kan skyldes at det påvirker monoaminer eller reduserer eksocytose av glutamat (31, 32). Lamotrigin har vist å redusere ekstracellulære nivåer av serotonin og dopamin i rotter. Valproat er det antiepileptika som har blitt mest studert med tanke på virkningsmekanismer og det er vist at valproat regulerer en rekke forskjellige funksjonelle mekanismeer i hjernen. Valproat har vist å påvirke flere intracellulære mekanismeer. Dysfunksjon av GABA transmisjon har vist å være forbundet med angst, og her kan pregabalin bidra til regulering (31).

### **1.11.2 Smerter**

Nevropatisk smerte er smerte forårsaket av skade på nevroner etter skade eller sykdom på det sentrale og perifere nervesystemet (33). Dette fører til forandring i gener som koder for natrium- og kalsiumkanaler. Flere antiepileptika i bruk mot smerter har til felles å blokkere for spenningsstyrte natrium- og kalsiumkanaler, som fører til reduksjon i eksitatorisk glutamaterg eksitabilitet. Det er spesielt pregabalin og gabapentin som blir sett på som førstevalg ved nevropatisk smerte på grunn av deres effektivitet og bivirkningsprofil, men flere andre antiepileptika blir brukt til behandling av smerter (31). Det er nødvendig med mer forskning på bruken av antiepileptika mot kroniske smerter for å forstå fullstendig virkningsmekanismene og for tydelig bilde av effektivitet og bivirkningsprofil (34).

### **1.11.3 Migrene**

Migrene er en lidelse som vanligvis opptrer periodevis med hodeverk, mens det for noen kan være mer kronisk med stadig økende anfallsfrekvens, slik at det utvikles en kronisk migrene. Målet med behandling av kronisk migrene er å forbedre frekvensen av anfall og dets negative påvirkninger hos pasienten og redusere bruken av akuttmedisin. Dette kan dermed oppnås ved å bruke effektiv profylaksebehandling (35). Topiramat og valproat som har vist å være effektive i forebygging av migrene er begge bredspektrede antiepileptika og følgelig har flere virkningsmekanismer. Det har blitt foreslått at alle antiepileptika som blir brukt i behandling av migrene har til felles å forsterker GABA-mediert inhibisjon (31, 36).

## 1.12 Dokumentasjon av legemiddelforbruk

På et symposium i Oslo i 1969 var det enighet om nødvendigheten av et internasjonalt klassifiseringssystem for legemiddelbruk. Det ble derfor dannet en gruppe, Drug Utilization Research Group (DURG), som fikk oppgaven å utvikle internasjonale metoder for ”drug utilization” forskning. De utviklet da først Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) klassifisering. Siden utviklet de Definert Døgndose (DDD), som gjorde det mulig å måle bruken av legemidler. I 1996 ble ATC/DDD systemet satt som standard for internasjonal forskning på legemiddelbruk. Hensikten med ATC/DDD systemet er at det er et verktøy i forskningen på legemiddelbruk (drug utilization) for å kunne forbedre kvaliteten av legemiddelbruken (37).

Definisjon DDD: *”DDD er den antatte gjennomsnittets vedlikeholdsdose per dag for et legemiddel brukt for dets hovedindikasjon hos voksne (37).”*

Man må være klar over at den definerte døgndose (tabell 1.4) ikke nødvendigvis reflekterer den anbefalte eller forskrevne døgndosen, men er en måleenhet. Den kan allikevel gi et estimat på forbruket av et legemiddel, uavhengig av pris og formulering. Ettersom det kan skje doseendringer i bruken av legemidler, kan det når det er nødvendig bli foretatt endringer i DDD. Det er The International Working Group for Drug Statistics Methodology som kan ta en gjennomgang av en DDD når de anser det nødvendig (37).

**Tabell 1.4:** ATC koden og den definerte døgndosen for hvert antiepileptika.

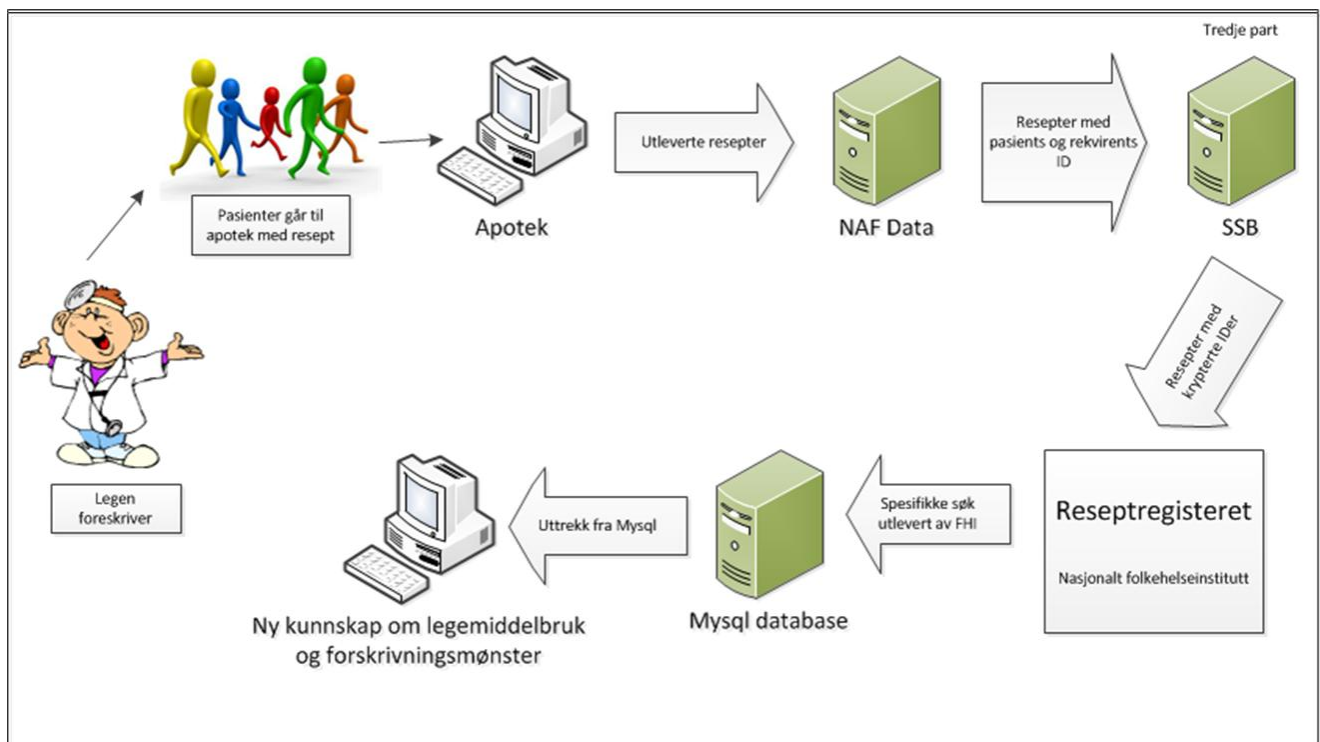
<b>Antiepileptika</b>	<b>ATC kode</b>	<b>DDD (mg)</b>
Eslikarbazepinacetat	N03A F04	800*
Felbamat	N03A X10	2400
Fenobarbital	N03A A02	100
Fenytoin	N033 B02	300
Gabapentin	N03A X12	1800
Karbamazepin	N03A F01	1000
Klonazepam	N03A E01	8
Lakosamid	N03A X18	300
Lamotrigin	N03A X09	300
Levetiracetam	N03A X14	1500
Okskarbazepin	N03A F02	1000
Pregabalin	N03A X16	300
Topiramat	N03A X11	300
Valproat	N03A G01	1500
Vigabatrin	N03A G04	2000
Rufinamid	N03A F03	1400
Stiripentol	N03A X17	1000
Zonisamid	N03A X15	200

\* DDD til eslikarbazepinacetat er ikke vedtatt enda, men representerer den foreløpige verdien (38).

Hensikten med ATC/DDD systemet er at det er et verktøy i forskningen på legemiddelbruk. Man kan se trender i bruken over lang tid, vurdere innflytelsen en hendelse kan ha på legemiddelbruken og bruke det i studier for å se på sikkerheten av legemiddelbruk. I tillegg muliggjør dette sammenligning av forbruk i forskjellige land. Det er flere måter å samle inn data på ATC/DDD, for eksempel via spørreundersøkelser til bruker eller forskriver eller hva som blir solgt fra et land. I Norge har man Reseptregisteret som registrerer alle legemidler som blir utlevert fra apotek, og her registreres også definerte døgndoser. Ved presentasjon av legemiddelforbruk, bør man presentere tallene som DDD/1000 innbyggere/døgn eller hvis i sykehus DDD/100 liggedøgn. DDD/1000 innbyggere/døgn gir et estimat over andel av befolkningen som bruker et legemiddel daglig (37).

### 1.13 Reseptregisteret

Det norske Reseptregisteret er en farmakoepidemiologisk database (figur 1.2) som ble opprettet av myndighetene i 2004 for å brukes til forskning og legemiddelovervåking. Denne ble opprettet for å kunne se på mønster i bruken av legemidler, og endringer i forskrivningsmønster over tid. Dermed har man et utgangspunkt for forskning på bruken av legemidler i forbindelse med vurdering av effektivitet og sikkerhet. I tillegg kan forskrivere selv få informasjon om egen forskrivning, en form for intern kontroll, og myndighetene kan utøve sin kontroll på generell forskrivning og kvaliteten av denne. Reseptregisteret er koblet opp mot FarmaPro som er resepthåndteringssystemet som brukes i alle norske apotek. Dette betyr at Reseptregisteret inneholder informasjon om alle legemidler som er utlevert på resept til pasienter som bor utenfor institusjoner, som sykehjem og sykehus. Reseptregisteret inneholder informasjon om pasient, forskriver, legemiddel, eventuelt sykdomspunkt/diagnosekode og apotek for hver utlevert resept. Alle pasientene er anonymiserte. Allikevel er pasientene individualiserte slik individer kan følges over tid. Hvert år henter omtrent 2/3 av den norske befolkning ut et legemiddel med resept fra apotek (39).



**Figur 1.2:** Viser hvordan informasjon om legemiddelbruk blir systematisert og anonymisert slik at det kan bli del av forskning til slutt. Figuren er basert på Furu (39).

### 1.14 Legemiddelovervåking

Under kliniske forsøk av et legemiddel før markedsføringstillatelse blir gitt, forskes det på sikkerhet i tillegg til nytte. Det er allikevel ikke mulig å identifisere alle sikkerhetsbekymringer i løpet av disse studiene. Derfor er legemiddelovervåking (pharmacovigilance) veldig viktig etter at et legemiddel er markedsført. Etter markedsføring blir legemidler brukt av betydelig flere pasienter, i tillegg til at disse kan ha andre lidelser og medisiner i tillegg som kan være av betydning. I følge WHO er observasjonsdata om sikkerhetsaspekter derfor viktig for kontinuerlig evaluering og karakterisering av sikkerhetsprofilen til et legemiddel. Legemiddelovervåking innebærer innhenting av all data som er relatert til deteksjon, vurdering og forståelse av bivirkninger. Dette inkluderer bruk av farmakoepidemiologiske studier (40).

De spesifikke mål med legemiddelovervåking er:

- “Forbedre pasientbehandling og sikkerhet i forbindelse med bruk av legemidler.”
- “Forbedre befolkningens helse og sikkerhet i forbindelse med bruk av legemidler.”
- “Bidra til vurdering av nytte, skade, effektivitet og risiko ved legemidler og oppmuntre til trygg, rasjonell og mer effektiv bruk.”
- “Bedre forståelse, opplæring og klinisk trening i legemiddelovervåking og kommunisering med befolkningen (41).”

## 2 METODE

### 2.1 Innhenting og analysering av data fra Reseptregisteret

Undersøkelsen er en populasjonsbasert farmakoepidemiologisk studie. Datagrunnlaget bestod av alle ekspederinger av antiepileptika fra norske apotek i Reseptregisteret, 2004-2009, og inkluderte 38-47000 epilepsipasienter hvert år. Variable som alder, kjønn, diagnosekoder og antiepileptikabruk ble levert fra Folkehelseinstituttet (FHI) på bakgrunn av godkjent prosjektsøknad. Dette måtte fås fra FHI da denne informasjonen med koblete data angående bruk og indikasjon ikke er tilgjengelig fra Reseptregisterets hjemmesider på internett.

### 2.2 Prosjektgodkjenning

Dette prosjektet er del av et større prosjekt hvor det er felles godkjenning for kartlegging av bruken av antiepileptika mot epilepsi og andre lidelser, med Cecilie Johannessen Landmark som prosjektansvarlig. Prosjektet ble første gang søkt om godkjenning 11.6.2007, for årene 2004-2007. Siste godkjenning for utvidelse av prosjektet kom 2.3.2010, som nå innebærer data for antiepileptika og bruk av legemidler mot psykiatriske lidelser for årene 2004-2009 (prosjektnr 181). Dokumentasjon av saksgang i denne prosessen er ikke vedlagt da den foreligger i flere brev/e-poster.

### 2.3 Innsamling og uthenting av data

Datamaterialet er fra Reseptregisteret og inneholder forbruket av antiepileptika i perioden 2004-2009, og variable som alder, kjønn, diagnosekoder og antiepileptikabruk i antall pasienter og i definerte døgndoser. Etter å ha mottatt datamaterialet fra FHI ble det importert inn i en MySQL database, som er et databaseadministrasjonssystem som ble håndtert og oppdatert av overlege Pål G. Larsson. Deretter ble dataene tilgjengeliggjort ved hjelp av spørringer i språket *structured query language (SQL)*. Dette gjorde at man kunne søke for spesifikke fellestrekk for reseptekspederingene, som for eksempel alder, kjønn, diagnose, og forskjellige kombinasjoner av disse. Omtrent all kronisk legemiddelbruk hos pasienter utenfor institusjoner i Norge blir administrert gjennom dette systemet, og det gir derfor muligheten til å få veldig gode estimater på bruken av legemidlene.



## 2.4 Inklusjonskriterier/eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:

- Alle pasienter som fikk minst ett antiepileptikum (N03A) i perioden 2004-2009.
- Antiepileptika med markedsføringstillatelse i Norge.
- Antiepileptika brukt mot epilepsi  
Sykdomspunkt: 7, refusjonspunkt: ICD-10: G40, ICPC-2: N88
- Antiepileptika brukt mot andre lidelser  
Psykiatri: Sykdomspunkt 18, refusjonspunkt: ICD-10: -F2, -F3, -F4, F30, F31, F33, F41  
ICPC-2: -73, -74, P73, P74, P76  
Smerter: Sykdomspunkt 22, 46, refusjonspunkt ICD-10: -71, ICPC-2: -71  
Migrene: Sykdomspunkt 36, refusjonspunkt ICD-10: G43, ICPC-2: N89

Eksklusjonskriterier:

- Antiepileptika til anfallsbehandling (N05A, benzodiazepiner).
- Antiepileptika uten markedsføringstillatelse i Norge.

## 2.5 Praktisk gjennomføring av datasøk

For å få ut informasjon om antiepileptikabruk ble det sendt konkrete forespørsler til MySQL databasen. Uttrekkene måtte foretas så spesifikt som mulig for å få relevante data ut og et håndterlig antall linjer å bearbeide videre. Uttrekkene man fikk fra databasen ble så importert til Microsoft Excel for å kunne foreta videre sortering og bearbeiding der.

Eksempler på gjennomføring av datasøk:

### 1. Epilepsipopulasjonen

For å beskrive epilepsipopulasjonen vil man vite hvor mange distinkte pasienter det er hvert år, og fordele dem på aldersgrupper (10 år i hver gruppe) og kjønn. Forbruk i DDD skulle også inkluderes. I tillegg må det presiseres at dette er kun pasienter som har fått antiepileptika mot epilepsi hvor det er uttak på resept som helt eller delvis dekkes av folketrygden mot epilepsi, dvs har påført sykdomspunkt 7, refusjonspunkt ICD-10: G40 eller ICPC-2: N88. Et slikt uttrekk ga 134 linjer med seks kolonner til videre bearbeiding.

SQL spørring: *select year(utleveringsdato) as Ar, pasientkjonn as Kjonn, ceil((year(utleveringsdato)-pasientfodtar)/10)\*10 as Alder, count(distinct pasientid) as Pas, count(\*) as Eksp, round(sum(antallddd)) as DDD from medfull where (left(atcnr,3)="N03") and ((refusjonspunktkode=7) or (icpckode="N88") or (icdkode="G40"))group by Ar, Kjonn, Alder;*

## 2. Forbruk av antiepileptika mot epilepsi

For å beskrive forbruket av hvert antiepileptika ble det sett på ett utleveringsår av gangen (her 2008). Også her ble det valgt å ha 10 år i hver aldersgruppe. Forbruket rapporteres oftest i DDD/1000 innbyggere/døgn, som regnes ut fra forbruket i DDD. Forbruket rapporteres i noen tilfeller ut fra antall pasienter som har brukt et antiepileptika, derfor må også det inkluderes. For forbruk av antiepileptika mot epilepsi må det også spesifiseres i SQL spørringen, i tillegg skal det spesifiseres kjønn og ATC koden til hvert antiepileptika. Et slikt uttrekk ga 319 linjer med fem kolonner for videre bearbeiding.

SQL spørring: *select pasientkjonn as Kjonn,ceil((year(utleveringsdato)-pasientfodtar)/10)\*10 as gruppe,atcnr as ATC,count(distinct pasientid) as Antall,sum(antallddd) as DDD from medfull where ((left(atcnr,3)="N03") and ((refusjonspunktkode=7) or (icpckode="N88") or (icdkode="G40")))and year(utleveringsdato)=2008) group by Kjonn, atcnr,gruppe;*

## 3. Forbruk av antiepileptika mot andre lidelser

Der hvor det ble sett på forbruk mot andre lidelser enn epilepsi måtte det komme frem av uttrekket hvilket sykdomspunkt/diagnosekode som ble brukt, eller om det var på hvit resept hvor dette ikke spesifiseres. Her ble utleveringsår, kjønn, aldersgruppe, ATC kode, antall pasienter og forbruk i DDD spesifisert. Et slikt uttrekk ga 3700 linjer med 8 kolonner for videre bearbeiding. Som det fremkommer av SQL spørringen ble det ikke spesifisert at dette kun skulle inkludere N03A, og inkluderte derfor alle legemidler i gruppe N, dette ble da filtrert bort etterpå slik at det ble færre linjer.

SQL spørring: *select year(utleveringsdato) as Ar, Atcnr, resepttype, refusjonspunktkode,icdkode,icpckode,count(distinct pasientid),round(sum(antallddd)) from medfull group by ar,atcnr,refusjonspunktkode,icdkode,icpckode;*

## **2.6 Etisk vurdering**

All informasjon fra FHI var anonymisert. Dette blir gjort i databasen til Reseptregisteret (39). Alle pasienter blir tildelt et løpenummer som ikke er identifiserbart, men som muliggjør at man kan følge dem over tid. Variable som bosted, rekvirerende lege og lignende ble bevisst

valgt bort i søknad om datatilgang fra FHI, noe som gjør at søknad til regional etisk komite eller Datatilsynet ikke var nødvendig. Prosjektet var godkjent av FHI.

## 2.7 Statistikk

I denne studien har man ikke et utvalg, men hele befolkningen. Det er derfor ikke nødvendig med statistikk mange steder. Der hvor statistikk er inkludert blir variabiliteten i rapporterte verdier kalkulert som konfidensintervaller (gjennomsnitt  $\pm$  1,96 standard avvik). For absolutte verdier, standard avvik ble kalkulert i følge Poisson fordeling (42, 43).

For forbruk i DDD hvor det allerede er en del pasientrelaterte variasjoner som kan påvirke DDD verdiene er det ikke inkludert statistikk, da dette ikke gir meningsfull informasjon.

## 2.8 Beregninger

Ulike typer beregninger er foretatt i undersøkelsen for presentasjon av resultatene. Hvordan disse beregningene er foretatt er vist i tabell 2.1.

**Tabell 2.1:** Beregningene foretatt i undersøkelsen.

Andel av befolkning (%)	Antall pasienter med epilepsi x100/antall innbyggere i Norge  Her ble det sett på hver aldersgruppe og kjønn hver for seg.
DDD/1000 innbyggere/døgn	$(DDD \times 1000) / (365 \times \text{antall innbyggere i Norge})$
Forhold mellom forbruk i DDD og antall pasienter som brukte hvert antiepileptika	1. $(DDD/1000 \text{ innbyggere/døgn})/10 = \text{befolkningsandel}$ 2. $(\text{Befolkningsandel} \times \text{antall innbyggere})/100 = \text{beregnet antall pasienter ut fra DDD}$ 3. $\text{Beregnet antall pasienter ut fra DDD} / \text{faktisk antall pasienter} = \text{forholdstall}$  Dette ble gjort for hvert antiepileptika for hvert år og deretter ble det funnet et årsgjennomsnitt. Ettersom DDD/1000 innbyggere/døgn er tilpasset voksendose ble det kun sett på forbruk hos pasienter mellom 21-70 år.
Generikaandel (%)	Antall pasienter som opplevde bytte av lamotrigin x100/ totalt antall pasienter som brukte lamotrigin
Konfidensintervall (Poisson f.)	$\text{Gjennomsnitt} \pm (\sqrt{\text{gjennomsnitt}} \times 1,96)$
Prevalens (%)	$\text{Gjennomsnitt antall pasienter med epilepsi} \times 100 / \text{gjennomsnitt antall innbyggere i Norge}$
Polyterapi (%)	$\text{Antall epilepsipasienter med polyterapi i periode (nov 2008)} \times 100 / \text{totalt antall epilepsipasienter samme periode.}$

### 3 RESULTATER

Resultatkapittelet begynner med en beskrivelse av epilepsipopulasjonen i Norge i hele undersøkelsesperioden, 2004-2009, forskjeller innenfor epilepsipopulasjonen og hvordan forbruket er forskjellig mellom kjønn og aldersgrupper. Etterpå blir det sett på hvilke antiepileptika som blir mest brukt og hvordan de klassifiseres, i tillegg til hvordan dette endrer seg over tid. Flere epilepsipasienter kommer ikke i mål med kun ett antiepileptika, derfor er polyterapi et eget emne. Generika blir også benyttet for noen antiepileptika, og her blir det sett på generisk bytte ved lamotrigin. Antiepileptika brukes i tillegg også mot en del andre indikasjoner enn epilepsi, og her blir det belyst for hvilke andre indikasjoner de brukes og i hvor stort omfang. Til slutt blir det sett på mulig misbruk av pregabalin.

#### 3.1 Epilepsipopulasjonen og generelt forbruk av antiepileptika

Det var økende antall innbyggere i Norge hvert år (tabell 3.1). Pasienter som ble behandlet med antiepileptika mot epilepsi viser ikke den samme trenden. Her var det kun en liten økning fra 47147 pasienter i 2004 til 47505 i 2005 (0,8 % økning), som sank jevnlig til 38252 pasienter i 2009 (19 % reduksjon). Forbruket av antiepileptika mot epilepsi viser omtrent samme trend som antall pasienter, med en reduksjon på 6 % fra 2004 til 2009 (fra 7,01 til 6,60 DDD/1000 innbyggere/døgn). Totalforbruket av antiepileptika mot alle lidelser inkludert epilepsi er økende for hvert år, med en 56 % økning fra 2004 til 2009. Dette viser at det for andre lidelser enn epilepsi er stor økning i forbruket.

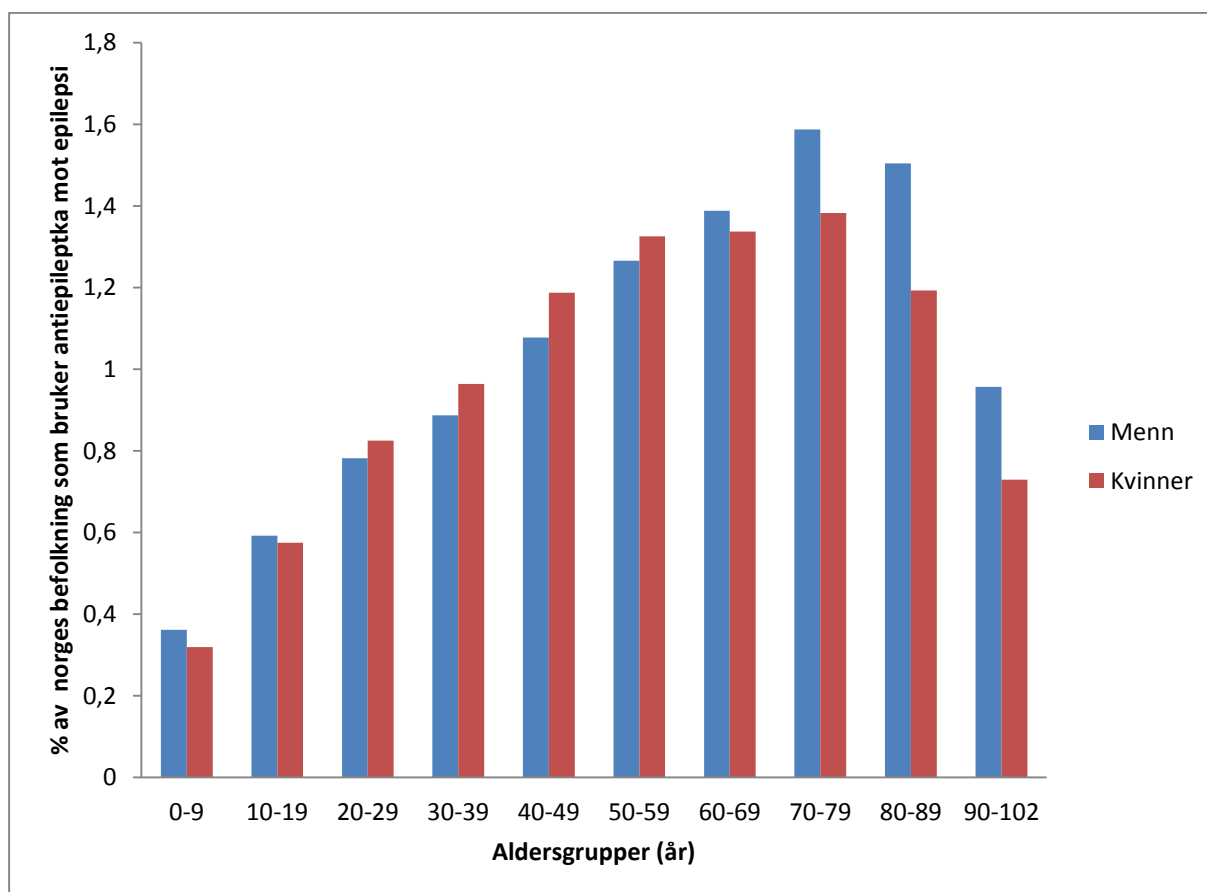
I 2009 var 51 % av forbruket av antiepileptika mot epilepsi, mens 27 % var mot smerter, 18 % mot psykiatriske lidelser, 0,07 % mot migrene, og de resterende 4 % var mot andre lidelser.

**Tabell 3.1:** Generelt om antall innbyggere i Norge og forbruk av antiepileptika

Innbyggere i Norge	2004: 4,577,457 2005: 4,606,363 2006: 4,640,219 2007: 4,681,134 2008: 4,737,171 2009: 4,799,252 Gjennomsnitt: 4,673,599
Antall pasienter som brukte antiepileptika	2004: 47,147 (46721-47573) 2005: 47,505 (47078-47932) 2006: 46,037 (45616-46458) 2007: 45,248 (44831-45665) 2008: 43,477 (43068-43886) 2009: 38,252 (37869-38635) Gjennomsnitt 44,611 (44197-45025)
Forbruk av antiepileptika mot epilepsi (DDD/1000 innbyggere/døgn)	2004: 7,01 2005: 7,31 2006: 7,20 2007: 7,15 2008: 6,88 2009: 6,60 Gjennomsnitt: 7,03
Forbruk av antiepileptika mot alle lidelser (DDD/1000 innbyggere/døgn)	2004: 8,37 2005: 9,36 2006: 10,23 2007: 11,12 2008: 12,49 2009: 13,03 Gjennomsnitt: 10,8

95 % konfidensintervall er gitt i parentes

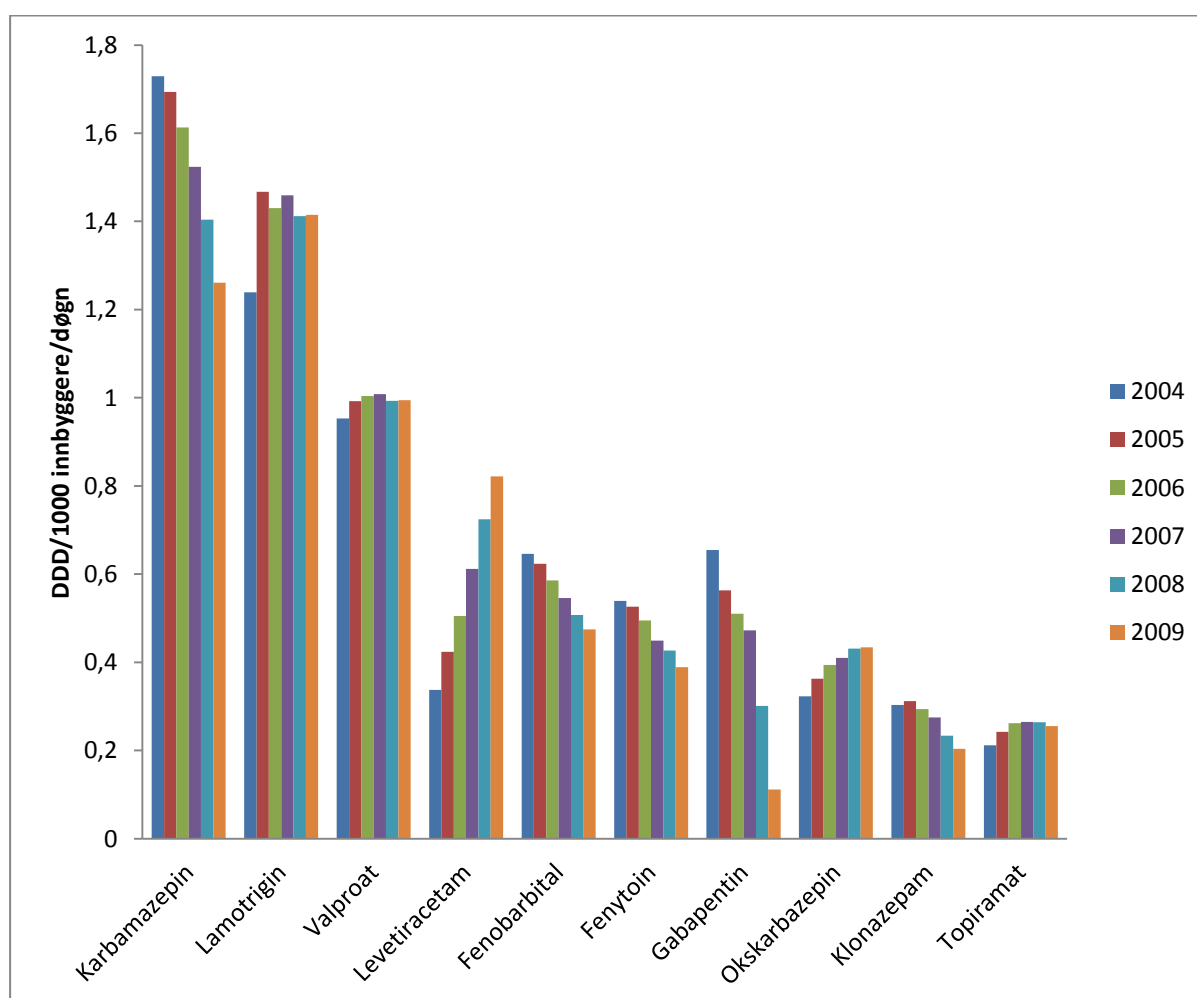
Det var i gjennomsnitt 44611 pasienter per år som fikk antiepileptika mot epilepsi, dette gir en prevalens på 1 % av Norges befolkning (figur 3.1). Her har man antatt at de som bruker antiepileptika representerer de som har epilepsi i Norge, og sett på fordelingen mellom aldersgrupper og kjønn. De pasientene som har epilepsi, men som ikke bruker antiepileptika er følgelig ikke inkludert. I den laveste aldersgruppen, barn på 0-9 år bruker omtrent 0,3 % av Norges befolkning minst ett antiepileptikum. Der hvor det er høyest prevalens er i gruppen 70-79 år, hvor omtrent 1,5 % av Norges befolkning bruker minst ett antiepileptikum. Det er ingen tydelige forskjeller mellom kjønn for pasientene under 70 år, men for de over 70 år er det høyere prevalens for menn enn for kvinner. Det er økende prevalens med alder, som igjen avtar i gruppen fra 80 år.



**Figur 3.1:** Fordeling av epilepsibefolkningen med hensyn til alder og kjønn, presentert som prosentandel av hele Norges befolkning for hver gruppe.

### 3.2 Mest brukte antiepileptika

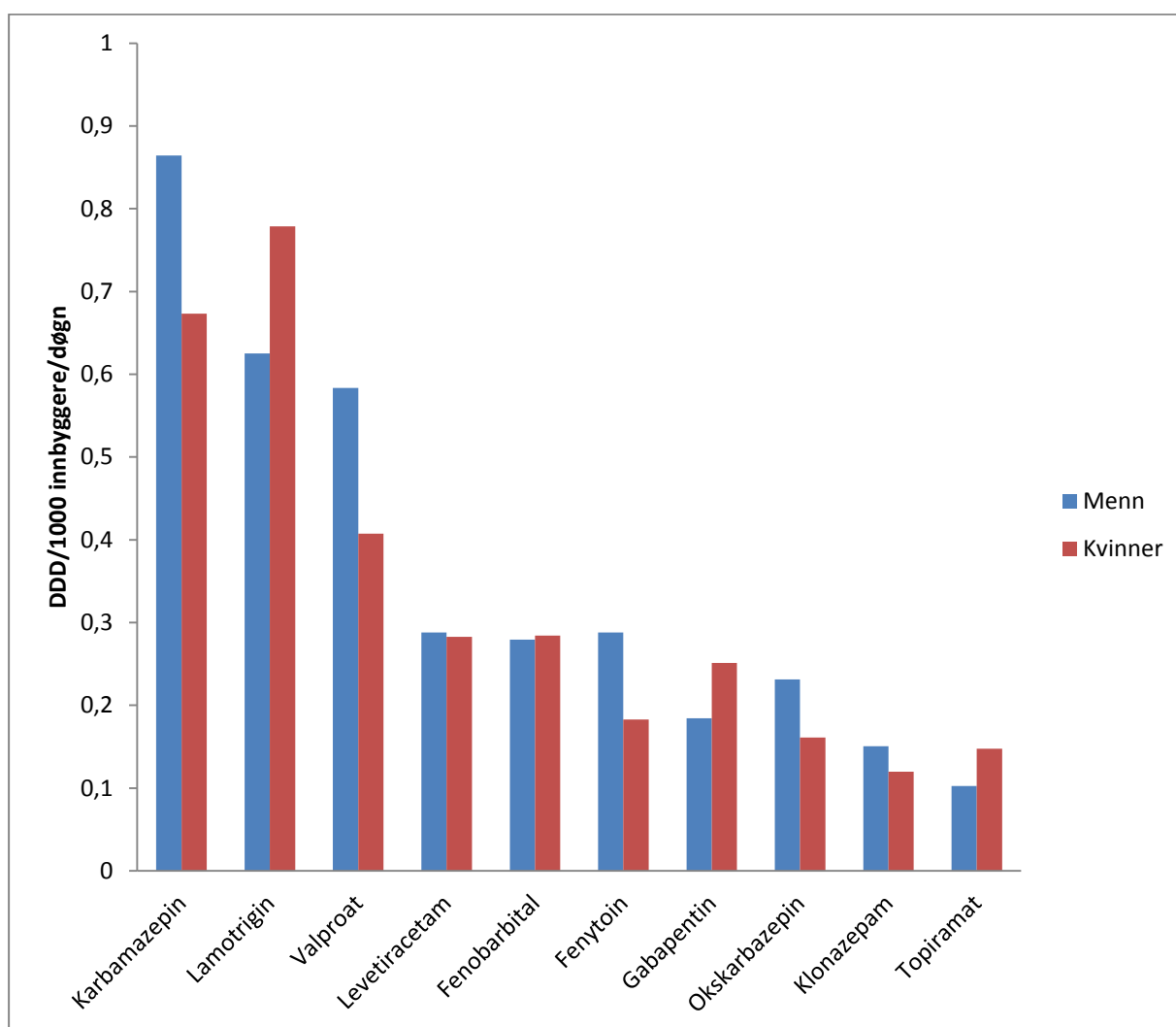
Det er flere måter å se på forbruk av antiepileptika. Den vanligste måten er å se på forbruket i DDD/1000 innbyggere/døgn. Av de 10 antiepileptika som ble mest brukt i perioden 2004-2009 (figur 3.2) er karbamazepin, lamotrigin, valproat, levetiracetam og fenobarbital de fem mest brukte. For de fleste antiepileptika skjer det endringer i bruken fra år til år. De gamle antiepileptika karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og klonazepam viser nedgang i forbruket for hvert år, mens noen av de registrert som nyere antiepileptika; levetiracetam og okskarbazepin viser tydelig motsatt trend med økning i forbruket for hvert år. De antiepileptika som skiller seg spesielt ut er levetiracetam med 144 % økning i bruken fra 2004 til 2009, mens det for gabapentin var reduksjon på 83 % for samme periode.



**Figur 3.2:** De 10 mest brukte antiepileptika per år i DDD/1000 innbyggere/døgn sortert på gjennomsnittsverdien for alle seks årene.

### 3.3 Kjønnforskjeller

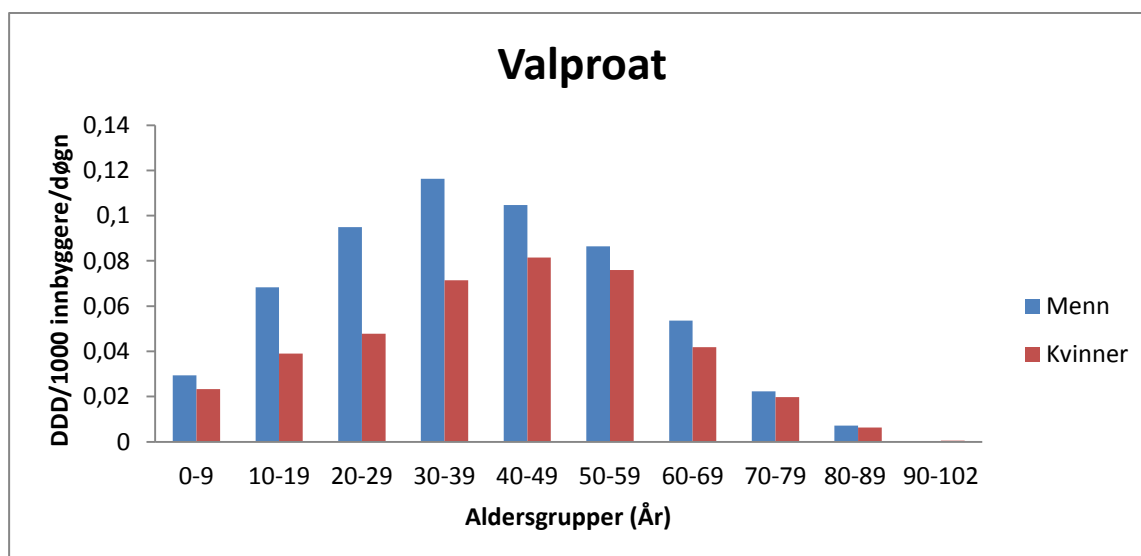
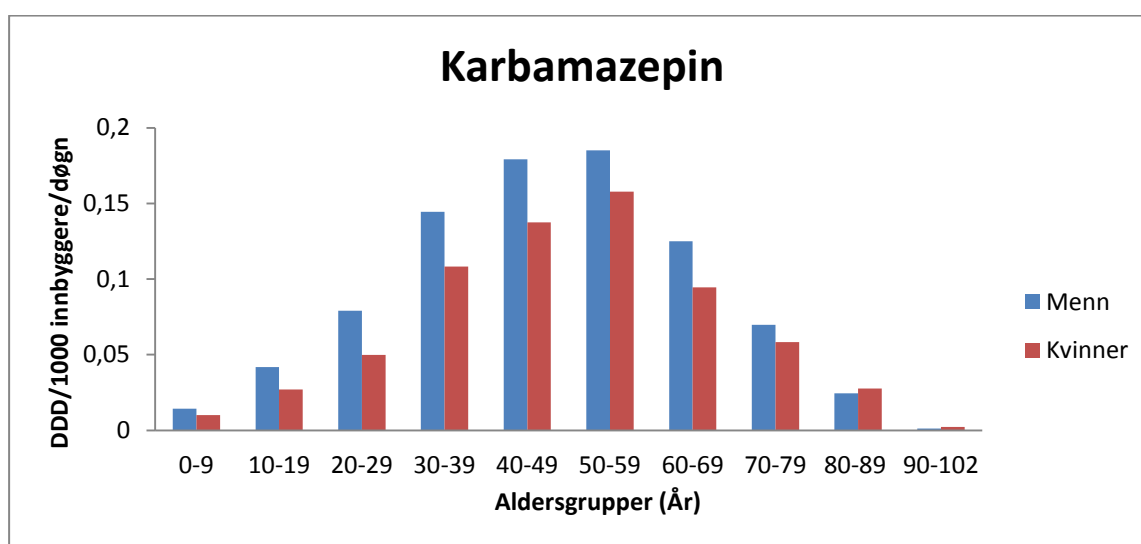
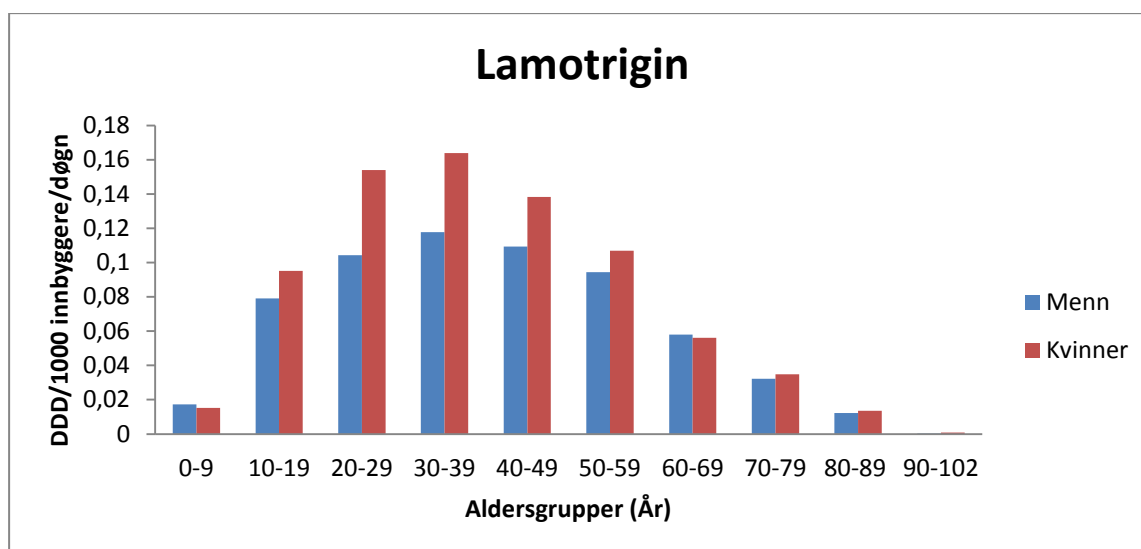
Det var forskjeller i bruk mellom menn og kvinner for de fleste antiepileptika i perioden (figur 3.3). Det er tydelig ved å se på gjennomsnittsforbruket for hvert år i DDD/1000 innbyggere/døgn. Med unntak av levetiracetam og fenobarbital er det forskjeller i bruk av de resterende åtte antiepileptika som er blant de 10 mest brukte. Lamotrigin, gabapentin og topiramat blir brukt i henholdsvis 25 %, 36 % og 43 % større grad hos kvinner enn hos menn. Karbamazepin, valproat, fenytoin, okskarbazepin og klonazepam blir brukt i henholdsvis 28 %, 43 %, 57 %, 44 % og 26 % større grad hos menn enn hos kvinner.



**Figur 3.3:** Forskjell i bruk av antiepileptika mellom menn og kvinner i DDD/1000 innbyggere/døgn, et gjennomsnitt av forbruket per år i perioden 2004-2009. Figuren er sortert ut fra den samlede bruken av hvert antiepileptikum. De antiepileptika med forbruk under 0,1 DDD/1000 innbyggere/døgn er ikke tatt med i figuren, og det gjelder zonisamid, pregabalin, vigabatrin, felbamat, rufinamid, lakosamid, stiripentol og eslikarbazepinacetat.



Ved å se på det samlede forbruket for alle aldersgruppene kan man ikke fange opp om det er forskjell i bruk av de forskjellige antiepileptika mellom kjønn i de ulike aldersgruppene. Ved å se på hvert antiepileptika for seg kan dette fanges opp, som ved lamotrigin, karbamazepin og valproat (figur 3.4) som er de tre mest brukte antiepileptika. For lamotrigin (figur 3.4a) er det spesielt tydelige forskjeller i aldersgruppene 20-49 år, hvor kvinner har det største forbruket. For de andre aldersgruppene er det ingen tydelige forskjeller mellom kjønn. For karbamazepin (figur 3.4b) er det totalt sett størst forbruk hos menn. Dette vises tydeligst i aldersgruppene 10-79 år. Selv om det totalt sett er størst forbruk av valproat (figur 3.4c) hos menn enn kvinner, er det spesielt tydelige forskjeller på bruk i aldersgruppene 10-49 år hvor menn har størst forbruk av valproat. I gruppene 80-102 år er det omtrent likt forbruk hos menn og kvinner, mens det i gruppene 0-9 år og 50-69 år også er størst forbruk hos menn, men ikke med like store forskjeller.



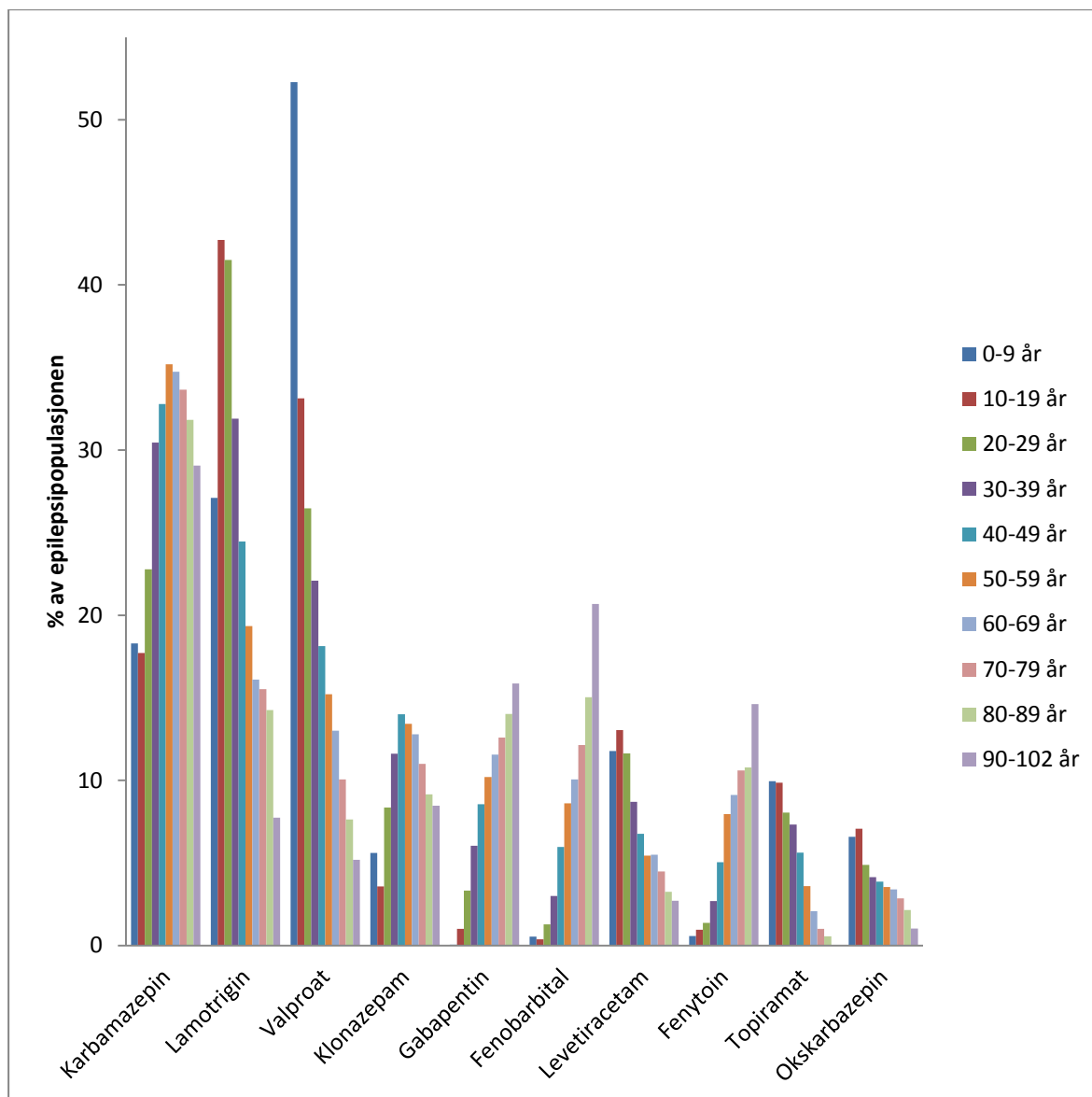
**Figur 3.4a lamotrigin (øverst), b karbamazepin (midten), c valproat (nederst):** Forbruk av de tre mest brukte antiepileptika vist som gjennomsnittet per år for perioden 2004-2009 i DDD/1000 innbyggere/døgn, fordelt på kjønn og alder.

### 3.4 Aldersforskjeller

For å se på forskjeller mellom aldersgruppene ble det sett på forbruket ut i fra den totale epilepsipopulasjonen. Det er sett på hvilke antiepileptika som blir mest brukt ved å bruke andel av epilepsipopulasjonen som brukte hvert antiepileptika i gjennomsnitt per år (figur 3.5).

Her er det karbamazepin, lamotrigin, valproat, klonazepam og gabapentin som er topp fem. I tillegg til å se hvilke som blir mest brukt er det også en trend i bruk av nye og gamle antiepileptika. Karbamazepin, valproat, klonazepam, fenobarbital og fenytoin er alle klassifisert som eldre antiepileptika, og med unntak av valproat ser man her tydelig at det er størst forbruk hos de eldre pasientene, og lavest forbruk hos de unge. Med de nye antiepileptika er det omtrent motsatt, med størst forbruk i de lave aldersgruppene. Dette gjelder lamotrigin, levetiracetam, topiramat og okskarbazepin. Unntaket er valproat, som er registrert som eldre antiepileptika, hvor over 50 % av barn i alderen 0-9 år bruker dette antiepileptika, med synkende forbruk med alder.

De mest tydelige reduksjoner i forbruk med alder er valproat og lamotrigin, hvor det er reduksjoner på henholdsvis 90 % og 71 % i andel av epilepsipopulasjonen som bruker disse antiepileptika fra aldersgruppen 0-9 år til aldersgruppen 90-102 år. For fenytoin og fenobarbital er det økninger på henholdsvis 2440 % (fra 0,58 % til 14,6 %) og 3730 % (fra 0,54 % til 20,7 %) i andel av epilepsipopulasjonen som bruker disse antiepileptika fra aldersgruppen 0-9 år til aldersgruppen 90-102 år.

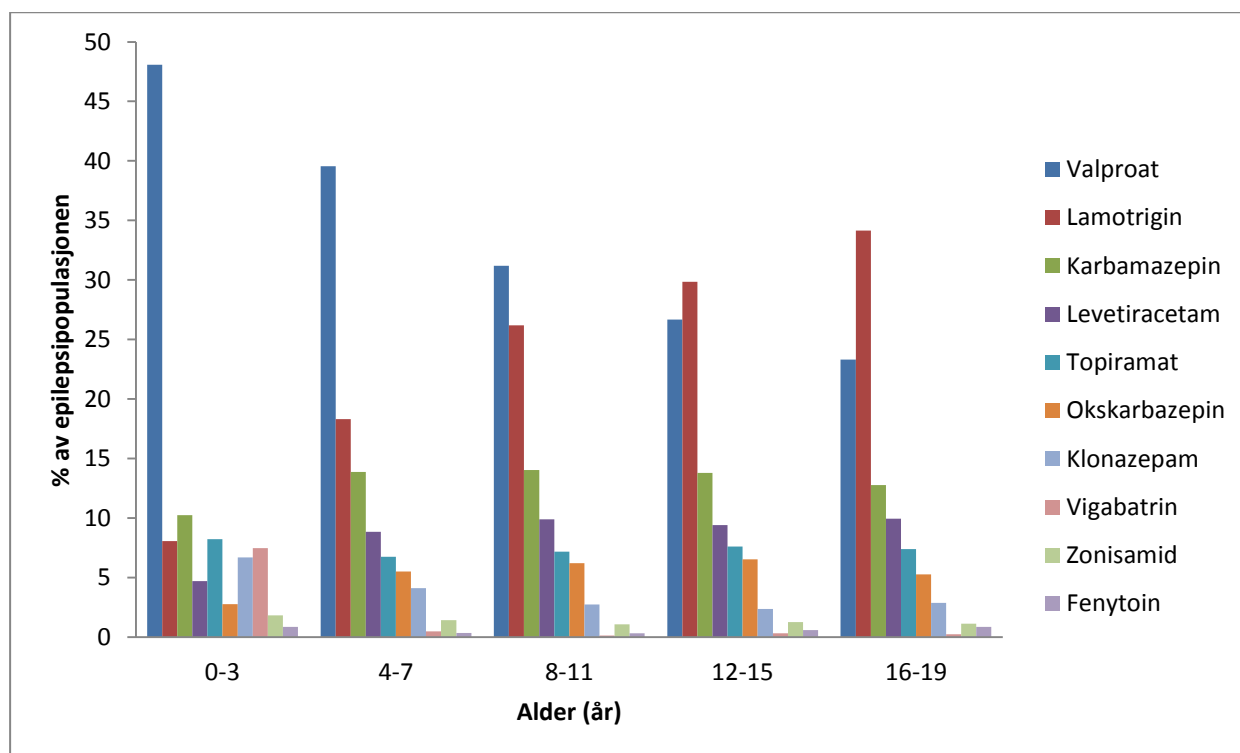


**Figur 3.5:** De 10 antiepileptika brukt av flest pasienter, vist som % av epilepsipopulasjonen i de respektive aldersgruppene og er et gjennomsnitt per år i perioden 2004-2009. Figuren er sortert ut i fra totalforbruket i gjennomsnitt per år.

### 3.5 Bruk av antiepileptika hos barn og ungdom

Det er viktig å kartlegge bruken av antiepileptika hos barn og ungdom da dette generelt er lite dokumentert og fordi barn skiller seg fra voksne på en slik måte at resultatene om sikkerhet og effekt ikke direkte kan ekstrapoleres til å gjelde barn. Her er det også større endringer som skjer over tid, derfor er det nyttig å se på aldersgrupper med mindre intervaller.

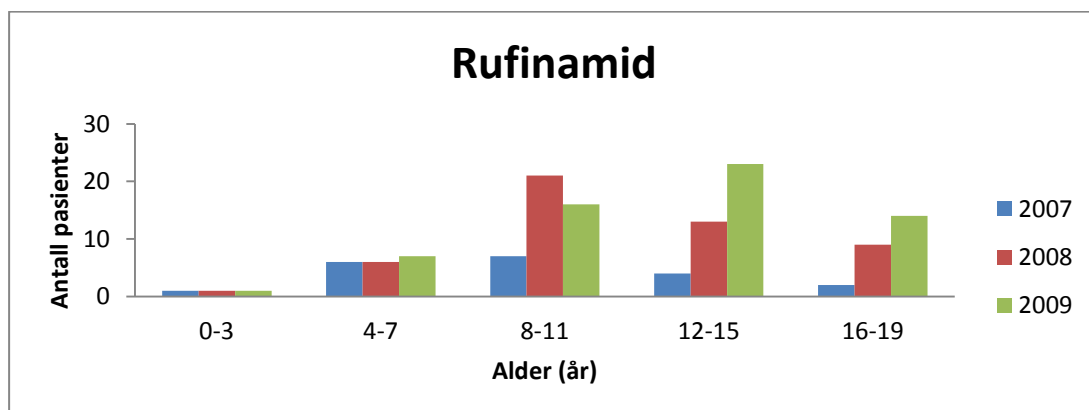
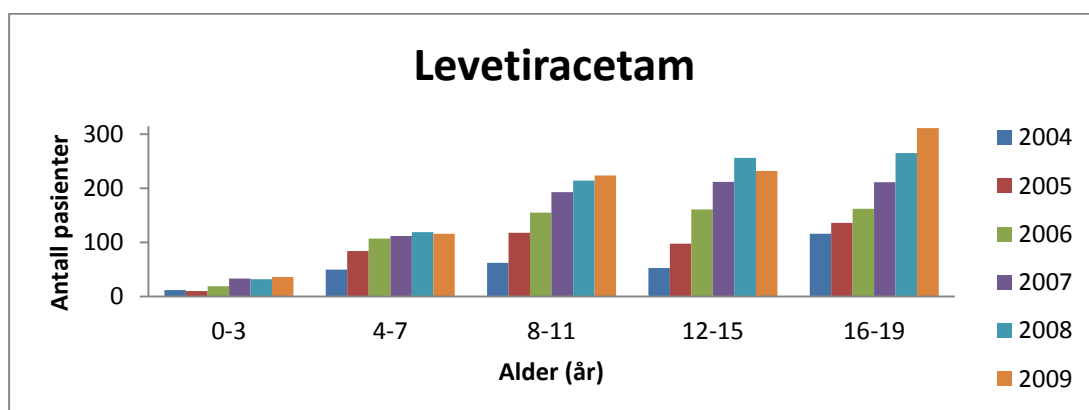
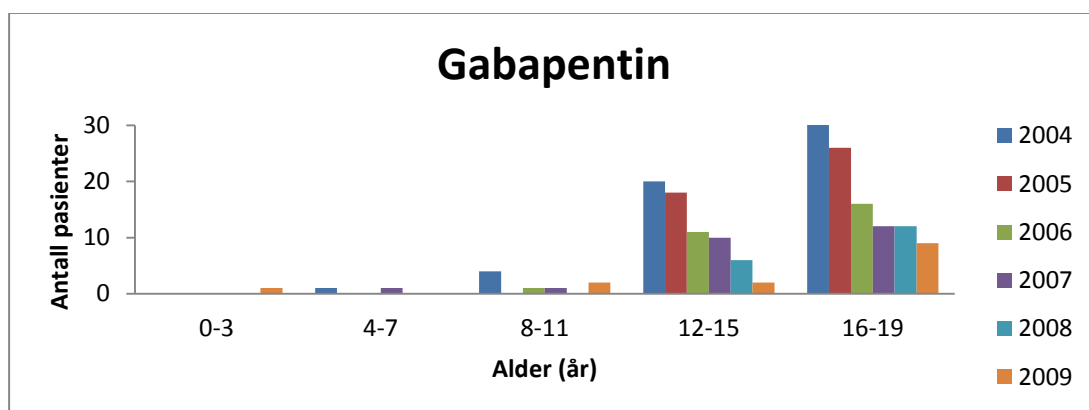
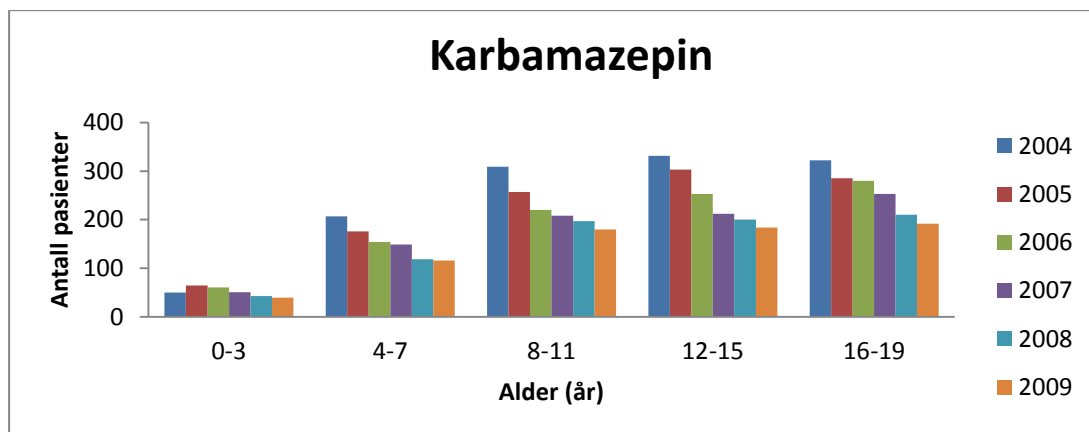
For de tre laveste aldersgruppene, 0-3 år, 4-7 år og 8-11 år, er valproat det mest brukte antiepileptikum (figur 3.6). Forbruket har en andel på henholdsvis 48 %, 40 % og 31 % av epilepsipopulasjonen. Fra aldersgruppen 0-3 år til aldersgruppen 16-19 år er det en 52 % reduksjon i forbruket av valproat, mens det for lamotrigin som totalt sett hos barn og ungdom er det andre mest brukte antiepileptika, er det en økning på 322 % for de samme aldersgruppene. For de høyeste aldersgruppene hos barn og ungdom, 12-15 år og 16-19 år, er det lamotrigin som er det mest brukte, med henholdsvis 30 % og 34 %. Ettersom figuren er sortert ut fra det totale forbruket, er karbamazepin det tredje mest brukte antiepileptika etterfulgt av levetiracetam. Vigabatrinn er det antiepileptika som skiller seg mest ut, da det har størst forbruk i den laveste aldersgruppen med et forbruk på 7,5 %, og lite forbruk i de andre aldersgruppene, totalt 1 % for de andre fire aldersgruppene.



**Figur 3.6:** Forbruket av de 10 mest brukte antiepileptika blant barn og ungdom og forbruket i hver aldersgruppe. Forbruket vises i % av det totale antall pasienter i hver aldersgruppe og er et gjennomsnitt for årene 2004-2009.. De antiepileptika som ikke er inkludert er fenobarbital, gabapentin, rufinamid, felbamat, pregabalin, stiripentol og lakosamid ettersom de har en ubetydelig andel < 1%.

Ved å se på hvert enkelt antiepileptika for seg vises i tillegg til forskjeller mellom aldersgruppene hvordan forbruket endrer seg over tid. Her er det sett på fire antiepileptika hvor to av dem har tydelige trender i reduksjon i forbruket for hvert år, mens de andre to har økende forbruk for hvert år. Karbamazepin (figur 3.7a) viser tydelig en trend med synkende totalforbruk for hvert år. Forbruket i de forskjellige aldersgruppene reduseres også for hvert år, med unntak av den laveste aldersgruppe, 0-3 år, hvor det var et høyere forbruk i 2005 enn i 2004. Det totale forbruket sank med 42 % fra 2004 til 2009. Også forbruket av gabapentin (figur 3.7b) viser trend med synkende totalforbruk hvert år. Her er det et mye lavere totalforbruk, med 56 pasienter i 2004 som sank med 75 % til 14 pasienter i 2009. For de laveste aldersgruppene opp til 11 år det for få pasienter til at man kan si noe om trendene, da det ikke er pasienter i alle aldersgrupper hvert år.

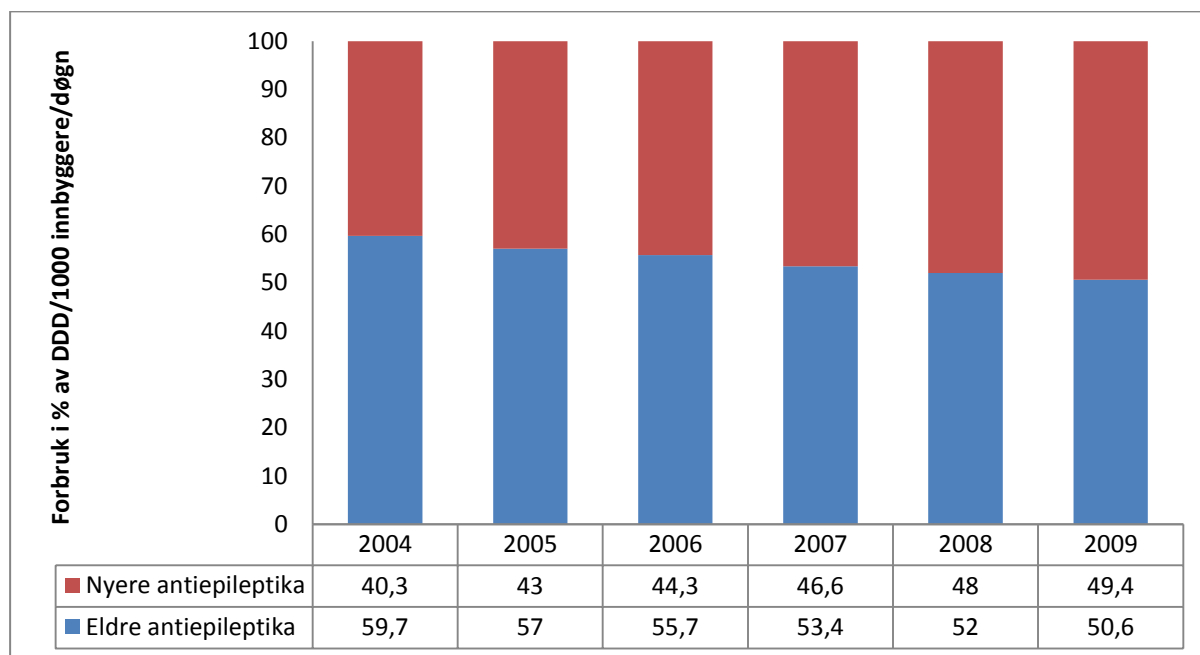
Levetiracetam (figur 3.7c) viser økende totalforbruk for hvert år, med unntak av aldersgruppen 12-15 år i 2009. Aldersgruppen 0-3 år viser også økning, men med ujevn økning på årsbasis. Med unntak av disse var det økning i aldersgruppene i tillegg til totalforbruket hvert år. Totalforbruket økte med 214 % fra 2004 til 2009 (fra 293 til 919 pasienter), mens totalforbruket for aldersgruppen 12-15 år økte enda mer med 338 %. Rufinamid (figur 3.7d) ble registrert i 2007 og har følgelig ikke forbruk før da. Selv om det er lavere antall pasienter her, viser det trend til økende forbruk for hvert år. Totalforbruket økte med 205 % fra 2007 til 2009 (fra 20 til 61 pasienter).



**Figur 3.7 a karbamazepin, b gabapentin, c levetiracetam og d rufinamid (fra toppen):** Forbruk av fire antiepileptika fordelt på alder og årstall, presentert i antall pasienter.

### 3.6 Nyere og eldre antiepileptika

Bruken av nye antiepileptika er stadig økende (figur 3.8). Her er det sett på forbruket av nyere og eldre antiepileptika mot epilepsi i prosent, av forbruket i DDD/1000 innbyggere/døgn. Det er en økning for hvert år i forbruk av nyere antiepileptika. Forbruket av nyere antiepileptika økte med 23 % fra 2004 til 2009, slik at 49 % av forbruket i 2009 (3,25 DDD/1000 innbyggere/døgn) var av antiepileptika klassifisert som nyere.



**Figur 3.8:** Bruken av nyere og eldre antiepileptika i % av totalforbruket av alle antiepileptika mot epilepsi, målt ut fra forbruk i DDD/1000 innbyggere/døgn.

### 3.7 Polyterapi

Det er flere måter å se på bruken av kombinasjoner av flere antiepileptika, såkalt polyterapi. Ettersom det for noen pasienter er nødvendig å endre medisiner i løpet av et år, ble november 2008 valgt ut som en representativ måned i året for å se på bruken av flere antiepileptika sammen. Ved kun å se på ekspederinger i november 2008 ble andelen pasienter som bruker to eller flere antiepileptika samtidig 18 %. Dette ble regnet ut fra at det var 2441 pasienter som hentet ut to eller flere antiepileptika, mens det var 11389 pasienter som hentet ut kun ett antiepileptikum i samme periode.



I tillegg ble det sett på hvilke kombinasjoner som ble mest brukt (tabell 3.2). Da ble det sett på ett år av gangen og hvilke kombinasjoner pasientene hentet ut. I 2004-2006 var de tre mest brukte kombinasjonene både for menn og kvinner lamotrigin-valproat, fenytoin-fenobarbital og lamotrigin-karbamazepin. I 2007 og 2008 ble det en endring og ikke lenger likt for menn og kvinner. For disse årene var kombinasjonene lamotrigin-valproat, fenobarbital-fenytoin og karbamazepin-valproat mest brukt hos menn, mens kvinnene hadde kombinasjonene lamotrigin-valproat, levetiracetam-lamotrigin og karbamazepin-lamotrigin. For 2009 kom også levetiracetam inn på listen hos menn og erstattet valproat i kombinasjon med karbamazepin. For kvinner kom også levetiracetam inn og erstattet lamotrigin i kombinasjon med karbamazepin.

**Tabell 3.2:** De tre mest brukte kombinasjonene av antiepileptika hvert år for menn og kvinner og antall pasienter som brukte de forskjellige kombinasjonene.

År	Menn	Antall pasienter	Kvinner	Antall pasienter
<b>2004</b>	Lamotrigin-Valproat	538	Lamotrigin-Valproat	521
	Fenobarbital-Fenytoin	349	Karbamazepin-Lamotrigin	326
	Lamotrigin-Karbamazepin	349	Fenobarbital-Fenytoin	252
<b>2005</b>	Lamotrigin-Valproat	530	Lamotrigin-Valproat	523
	Fenobarbital-Fenytoin	334	Karbamazepin-Lamotrigin	302
	Lamotrigin-Karbamazepin	308	Fenobarbital-Fenytoin	237
<b>2006</b>	Lamotrigin-Valproat	547	Lamotrigin-Valproat	502
	Fenobarbital-Fenytoin	304	Karbamazepin-Lamotrigin	276
	Karbamazepin-Lamotrigin	278	Fenobarbital-Fenytoin	219
<b>2007</b>	Lamotrigin-Valproat	577	Lamotrigin-Valproat	471
	Fenobarbital-Fenytoin	289	Lamotrigin-Levetiracetam*	258
	Karbamazepin-Valproat	278	Karbamazepin-Lamotrigin	255
<b>2008</b>	Lamotrigin-Valproat	565	Lamotrigin-Valproat	450
	Fenobarbital-Fenytoin	272	Lamotrigin-Levetiracetam*	318
	Karbamazepin-Valproat	271	Karbamazepin-Lamotrigin	208
<b>2009</b>	Lamotrigin-Valproat	579	Lamotrigin-Valproat	434
	Fenobarbital-Fenytoin	260	Lamotrigin-Levetiracetam*	340
	Karbamazepin-Levetiracetam	260	Karbamazepin-Levetiracetam	205

\* Kombinasjoner merket med stjerne (\*) er de som ikke er assosiert med farmakokinetiske interaksjoner (19).

### 3.8 Generika

Hvert antiepileptika har både et virkestoffnavn og et handelsnavn. I tillegg er det flere virkestoff hvor det finnes flere formuleringer og produsenter, og hvor det er forskjellige produsenter er det følgelig forskjellige handelsnavn da handelsnavn er et varemerke som følger produsentene.

**Tabell 3.3:** Oversikt over de forskjellige registrerte antiepileptika i Norge og tilhørende handelsnavn.

Virkestoff	Handelsnavn	Virkestoff	Handelsnavn
<b>Eslikarbazepin</b>	Zebinix®	<b>Lakosamid</b>	Vimpat®
<b>Felbamat</b>	Taloxa®	<b>Levetiracetam</b>	Keppra®
<b>Fenobarbital</b>	Fenemal®		Keppra farmagon®
	Fenemal NAF®	<b>Okskarbazepin</b>	Apydan®
	Fenobarbitalnatr NAF®		Trileptal®
<b>Fenytoin</b>	Epinat®	<b>Pregabalin</b>	Lyrica®
	Fenytoin NAF®		Lyrica farmagon®
<b>Gabapentin</b>	Neurontin®	<b>Rufinamid</b>	Inovelon®
	Neurontin euromed®	<b>Stiripentol</b>	Diacomit®
	Neurontin farmagon®	<b>Topiramat</b>	Topimax®
	Neurontin paranova®		Topimax farmagon®
	<i>Gabapentin gea®</i>		<i>Topiramat ratiopharm®</i>
	<i>Gabapentin merck nm®</i>	<b>Valproat</b>	Depakote®
	<i>Gabapentin pliva®</i>		Deprakine®
<b>Karbamazepin</b>	Tegretol tab®		Ergenyl®
	Tegretol paranova®		Orfiril®
	Tegretol Retard®		Orfiril Retard®
	Trimonil®		Orfiril Long®
	<i>Karbamazepin nmpharm®</i>	<b>Vigabatrin</b>	Sabrillex®
<b>Klonazepam</b>	Rivotril®		Sabrillex orifarm®
	Rivotril orifarm®		Sabrillex para®
	Rivotril paranova®	<b>Zonisamid</b>	Zonegran®
<b>Lamotrigin</b>	Lamictal®		<i>Zonisamide kaps®</i>
	Lamictal farmagon®		
	Lamictal orifarm®		
	<i>Lamotrigin arrow®</i>		
	<i>Lamotrigin hexal®</i>		
	<i>Lamotrigin ratiopharm®</i>		

*Generiske handelsnavn er i kursiv.*

Oversikten (tabell 3.3) viser hvilke preparatnavn/handelsnavn de forskjellige virkestoffene har ut fra datamaterialet. Der hvor legemidlet ikke lenger er patentbeskyttet og det kan være konkurranse på markedet er det ofte flere handelsnavn, men det kan også være produsenter av samme virkestoff med forskjellige formuleringer som ikke er generiske alternativ. Fra

tabellen ser man at det kan være generisk konkurranse på salg av fenobarbital, gabapentin, karbamazepin, lamotrigin, topiramat, valproat og zonisamid. For gabapentin og lamotrigin var det henholdsvis syv og seks forskjellige handelsnavn med norsk markedsføringstillatelse i undersøkelsesperioden. Noen av disse er også utenlandske navn, handelsnavn som ikke er registrerte i Norge, men som har blitt ekspedert til pasienter på registreringsfritak. Dette gjelder Apydan<sup>®</sup>, Depakote<sup>®</sup> og Ergenyl<sup>®</sup>. Det ble videre valgt å fokusere på generisk bytte ved lamotrigin, da det er for dette antiepileptikum det har blitt foretatt flest generiske bytter i apotek.

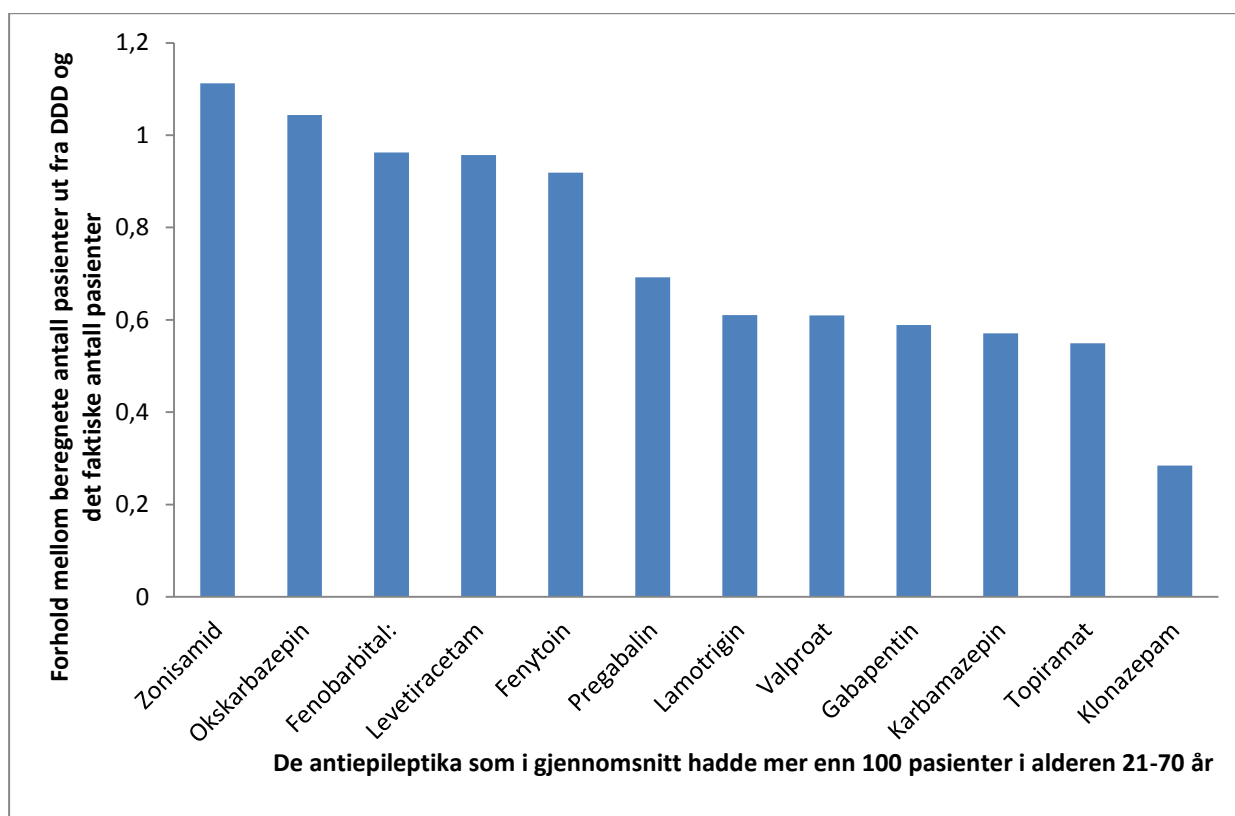
Av de 21757 distinkte pasientene som fikk lamotrigin mot epilepsi i perioden 2004-2008 ble det til 85 % av pasientene utlevert kun Lamictal<sup>®</sup> ved alle ekspedisjoner (tabell 3.4). Kun 13 pasienter (0,06 %) holdt seg bare til parallellimportert lamotrigin, mens 1,3 % brukte kun en type generika. For de resterende 13,7 % ble det foretatt bytter mellom produsentene i behandlingsperioden, slik at hver av disse pasientene fikk utlevert lamotrigin fra minst to forskjellige produsenter. For de pasientene som byttet produsent under behandling var gjennomsnitt antall bytter 2,4.

**Tabell 3.4:** Viser hva pasienter som ble behandlet med lamotrigin i perioden 2004-2008 fikk utlevert gjennom hele behandlingsløpet, om de holdt seg til en produsent eller om det ble foretatt bytter mellom produsenter. Tabellen viser ikke 2009 da dette ble utført før 2009.

<b>Generelt om pasientene som fikk lamotrigin mot epilepsi i perioden 2004-2008</b>	<b>Antall</b>
Distinkte pasienter	21757
Ekspederinger	219316
Gjennomsnitt ekspederinger per pasient (range)	10 (1-60)
<b>Pasienter som ikke byttet legemiddel under behandling:</b>	
Pasienter som kun brukte Lamictal <sup>®</sup>	18480 (85 %)
Pasienter som kun brukte generika	288 (1,3 %)
Pasienter som kun brukte parallellimport	13 (0,06 %)
<b>Pasienter som byttet legemiddel under behandling:</b>	
Pasienter som byttet legemiddel under behandling	2976 (13,7 %)
Gjennomsnitt antall bytter av de som byttet (range)	2,4 (1-16)

### 3.9 Forhold mellom forbruk i DDD og antall pasienter som brukte hvert antiepileptika

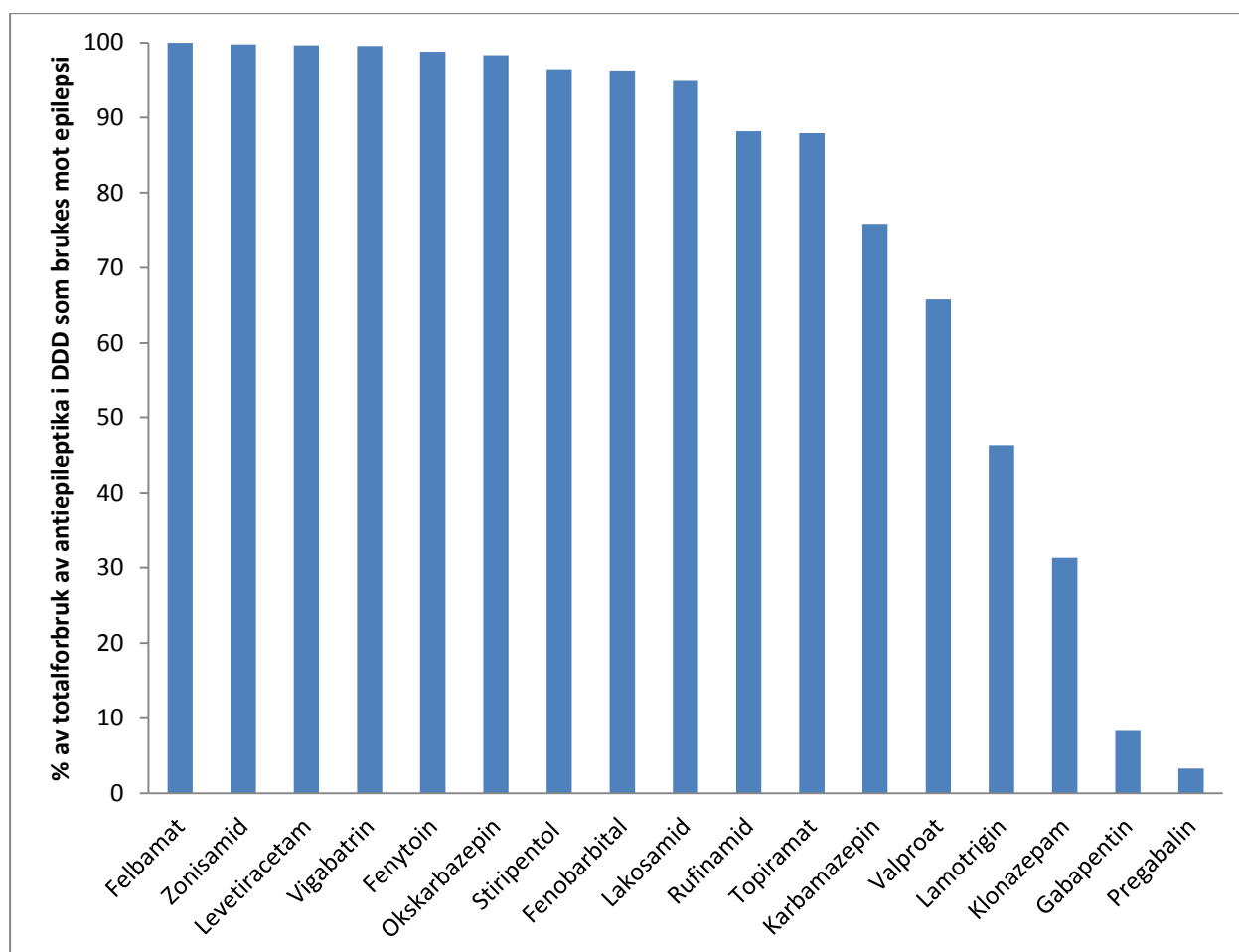
Det er sett på forholdet mellom beregnede antall pasienter som hentet ut hvert antiepileptika basert på uttak i DDD og det faktiske antall distinkte pasienter som hentet ut hvert antiepileptika (figur 3.9). For å finne forholdet er det kun brukt tall på pasienter og DDD fra pasienter i aldersgruppene 21-70 år, og kun for antiepileptika hvor det var minst 100 pasienter i disse gruppene. Figuren viser at zonisamid har det største forholdstallet, det vil si at det er et større forbruk av antiepileptika i DDD enn det faktiske pasientantallet tilsier. Okskarbazepin er det antiepileptika som har forholdstall mest likt 1, hvor da DDD stemmer veldig godt overens med det faktiske antall pasienter som har hentet ut legemiddelet. I den andre enden av skalaen finner man klonazepam, med et forholdstall på 0,28. Dette betyr mange flere pasienter bruker klonazepam enn det beregnede forbruket tilsier ut i fra DDD/1000 innbyggere/døgn.



**Figur 3.9:** Forhold mellom beregnet antall pasienter ut fra DDD og det faktiske antall pasienter som hentet ut de forskjellige antiepileptika. Figuren er sortert ut i fra forholdstallet.

### 3.10 Bruk av antiepileptika mot andre indikasjoner

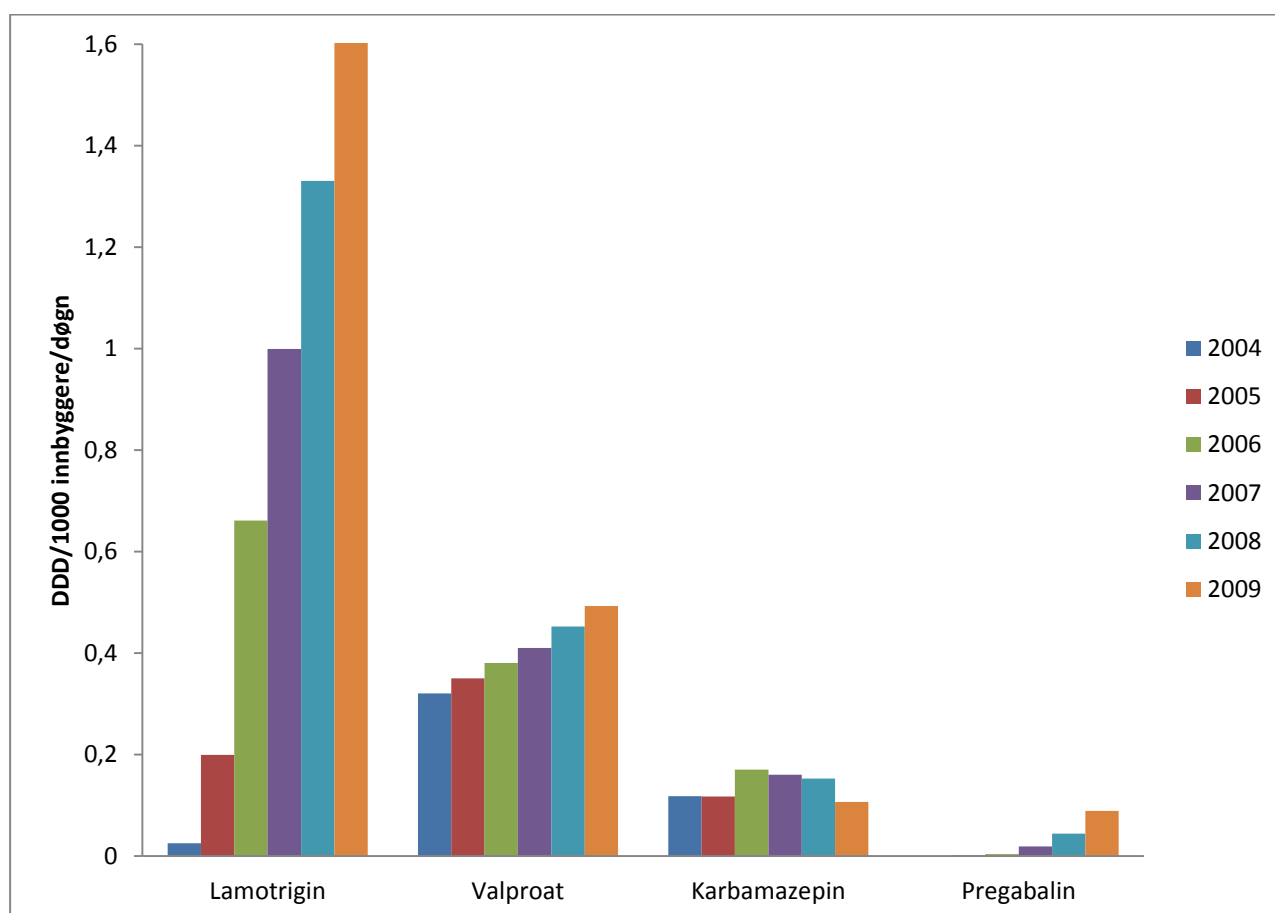
Antiepileptika brukes mot andre indikasjoner enn epilepsi. Dette har også blitt sett på før for årene 2004-2007 som også har blitt publisert. Disse resultatene er inkorporert i denne studien for å ha et større sammenligningsgrunnlag, for å vise endringer som har skjedd over en lengre tidsperiode og for å tydeliggjøre forskjeller de siste to årene. Det er sett på hvor stor andel av det totale forbruket i DDD av hvert antiepileptika som brukes mot epilepsi i 2009 (figur 3.10). Ni antiepileptika (felbammat, zonisamid, levetiracetam, vigabatrin, fenytoin, okskarbazepin, stiripentol, fenobarbital og lakosamid) brukes nesten utelukkende mot epilepsi med over 95 % andel. Deretter ser man stadig synkende forbruk mot epilepsi for de andre antiepileptika med klonazepam, gabapentin og pregabalin med andeler på henholdsvis 31 %, 8 % og 3 %.



**Figur 3.10:** Figuren viser hvor stor andel i prosent av totalforbruket i DDD som brukes mot epilepsi i 2009. Figuren er sortert ut fra forbruket, med synkende forbruk mot epilepsi. Eslikarbazepinacetat er ikke inkludert da det kun var en pasient som brukte dette antiepileptikum frem til og med 2009.

### 3.10.1 Psykiatri

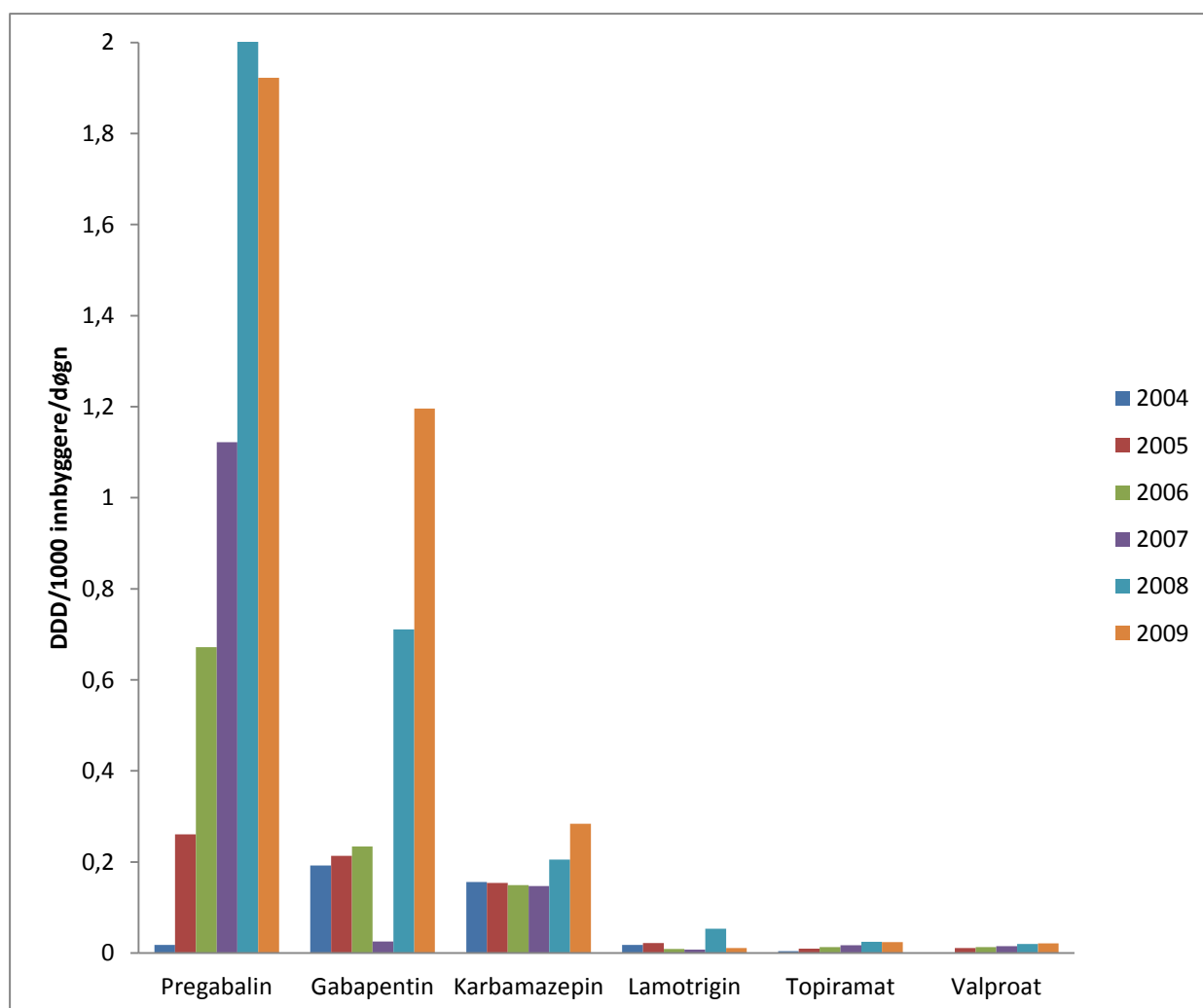
Lamotrigin, valproat, karbamazepin og pregabalin brukes alle til behandling av psykiatiske lidelser. Lamotrigin, valproat og karbamazepin mot bipolar lidelse og pregabalin mot generalisert angstlidelse. I 2009 var det samlede forbruket av antiepileptika til behandling av psykiatiske lidelser 2,3 DDD/1000 innbyggere/døgn. Her (figur 3.11) vises hvor stort forbruk hvert av de fire antiepileptika har for hvert år i perioden 2004-2009. Lamotrigin er det antiepileptika som er mest brukt innen psykiatrien, etterfulgt av valproat, karbamazepin og pregabalin. Lamotrigin hadde et veldig lavt forbruk i 2004, som økte fra 0,025 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2004 til 1,607 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009. Valproat og karbamazepin hadde derimot et mye mer jevnt forbruk, selv om det steg litt for hvert år for valproat, med et forbruk på henholdsvis rundt 0,4 og 0,2 DDD/1000 innbyggere/døgn. Pregabalin hadde det laveste forbruket, med ingen forbruk i 2004, som økte til 0,089 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009.



**Figur 3.11:** Bruken av lamotrigin, valproat, karbamazepin og pregabalin mot psykiatiske lidelser i DDD/1000 innbyggere/døgn i perioden 2004-2009. Figuren er sortert ut i fra totalforbruket av hvert antiepileptika. Tallene fra 2004-2007 er fra tidligere publisasjon (17).

### 3.10.2 Smerter

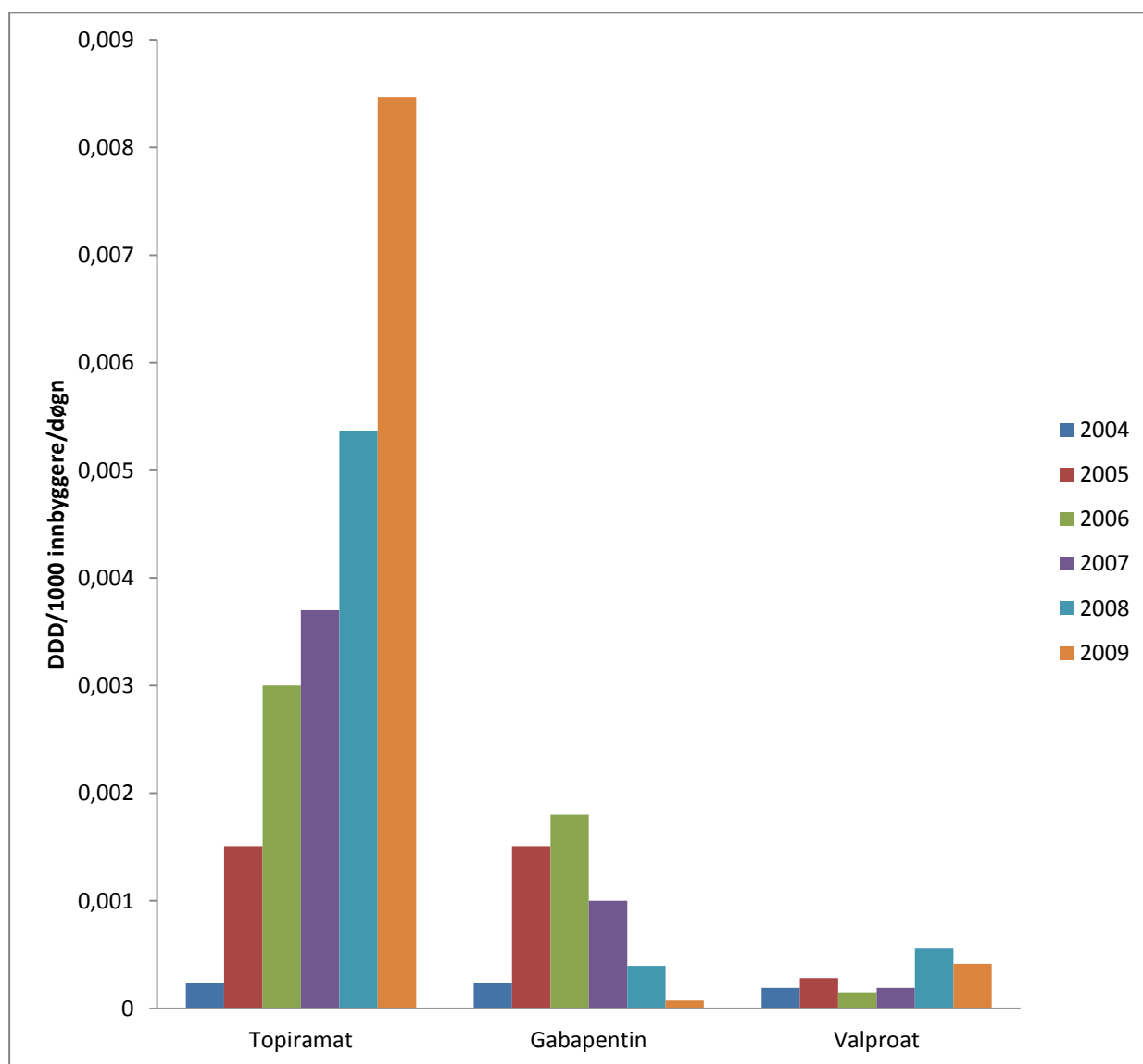
De seks antiepileptika som brukes mot smerter, nevropatiske smerter og trigeminusnevralgi, er rangert fra størst til lavest forbruk; pregabalin, gabapentin, karbamazepin, lamotrigin, topiramat og valproat (figur 3.12). Det totale forbruket av antiepileptika mot smerter var 3,5 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009. Det er i hovedsak de tre førstnevnte, pregabalin, gabapentin og karbamazepin som brukes i stor grad, og de hadde alle økende forbruk fra 2004-2009. Pregabalin var det mest brukte, med en økning på fra 0,018 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2004 til 2,008 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009. Gabapentin og karbamazepin hadde økninger på henholdsvis 521 % og 82 % fra 2004 til 2009. De tre siste antiepileptika som brukes mot smerter, lamotrigin, topiramat og valproat har alle forbruk under 0,1 DDD/1000 innbyggere/døgn, som er et lite forbruk i denne sammenhengen.



**Figur 3.12:** Bruken av pregabalin, gabapentin, karbamazepin, lamotrigin, topiramat og valproat mot smerter i DDD/1000 innbyggere/døgn i perioden 2004-2009. Tallene fra 2004-2007 er fra tidligere publisasjon (17).

### 3.10.3 Migrene

De tre antiepileptika som brukes som profylakse mot migrene er topiramat, gabapentin og valproat (figur 3.13). Det samlede forbruket av disse tre for denne indikasjonen var i 2009 0,009 DDD/1000 innbyggere/døgn. Topiramat er det antiepileptikum som nå brukes mest, med økning i forbruket på fra 0,00024 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2004 til 0,0085 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2009. Gabapentin har en annerledes kurve, med forholdsvis lavt forbruk i 2004, hvor det nådde toppen i 2006 med et forbruk på 0,0018 DDD/1000 innbyggere/døgn, for så å synke til det laveste forbruket i 2009 på 0,0004 DDD/1000 innbyggere/døgn. Valproat har hatt et mer jevnt forbruk for hvert år, med noe høyere i 2008 og 2009 med et forbruk på omtrent 0,0005 DDD/1000 innbyggere/døgn.



**Figur 3.13:** Bruken av topiramat, gabapentin og valproat mot migrene i DDD/1000 innbyggere/døgn i perioden 2004-2009. Tallene fra 2004-2007 er fra tidligere publisasjon (17).



### 3.11 Misbruk av pregabalin?

På bakgrunn av dagsaktuell diskusjon i Tidsskriftet for Den norske legeforening angående misbrukspotensialet med pregabalin ble også dette undersøkt i denne studien (44-46).

Forbruk av pregabalin i 2008 og 2009 hos alle pasienter uavhengig av indikasjoner ble også sett på (tabell 3.5). Den definerte døgndose for pregabalin er 300 mg. Det høyeste antall døgndoser som ble hentet ut i 2008 av en pasient var 27805, som tilsvarer 76 ganger mer enn forventet bruk ved normal dosering på et år (med 300 mg døgndose). Det var 19 pasienter (0,09 %) som var storforbrukere i 2008 og 25 pasienter (0,15 %) i 2009. Det vil si at disse pasientene hentet ut mer enn 10 ganger større mengde enn det som er definert som døgndose. Overforbrukere ble definert som de av pasientene hentet ut mer enn fem ganger høyere mengde enn den definerte døgndosen. Dette gjaldt 101 pasienter i 2008 og 118 pasienter i 2009. Antall ekspederinger var også varierende blant pasientene. Gjennomsnittet var fem, mens den personen som hentet ut høyest mengde, hadde 161 ekspederinger i 2008, noe som tilsvarer tre ekspedisjoner hver uke.

**Tabell 3.5:** Generelt om forbruk av pregabalin mot alle lidelser i 2008 og 2009. Antall storforbrukere er definert som pasienter som hadde minst 10 ganger høyere forbruk enn DDD, mens overforbrukere er de som hadde minst fem ganger høyere forbruk enn DDD.

Generelt om pregabalin brukere i 2008 og 2009	2008	2009
Totalt antall pasienter	20274	17111
Totalt antall døgndoser	3792927	3827042
Total mengde DDD/1000 innbyggere/døgn	2,19	2,18
Gjennomsnitt antall døgndoser per pasient (range)	187 (1-27805)	224(1-17354)
Gjennomsnitt antall ekspederinger per pasient (range)	5,3 (1-161)	5,5 (1-95)
Antall storforbrukere	19 (0,09 %)	25 (0,15 %)
Antall overforbrukere	101 (0,5 %)	118 (0,7 %)

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Epilepsipopulasjonen og generelt forbruk av antiepileptika

Det er høyest prevalens av epilepsi hos de eldre pasientene. Epilepsien hos denne pasientgruppen er nesten utelukkende fokal og skyldes cerebrovaskulære eller nevrodegenerative sykdommer, som for eksempel slag eller Alzheimers sykdom (29). Det var også forventet en høyere prevalens hos barn enn i den totale populasjonen, da omtrent 70 % av alle epilepsisyndromer starter i alderen 0-19 år, men ikke alle velger behandling (47, 48).

Forbruket av antiepileptika mot andre lidelser er stadig økende, i 2007 ble 71 % av forbruket brukt mot epilepsi, som ble redusert til 51 % i 2009. Det er spesielt innen behandling av smerter at forbruket av antiepileptika øker mest (17). Til sammenligning ble det på hele 1970-tallet i Norge brukt omtrent 8 DDD/1000 innbyggere/døgn årlig. Dette er høyere enn hva som brukes mot epilepsi i dag, men da hadde de ikke mulighet til å skille bort det forbruket som ikke var mot epilepsi. Allikevel, var det da kun karbamazepin som ble brukt mot andre lidelser enn epilepsi. Selv om det har blitt registrert 13 nye antiepileptika siden den gang kan man ikke vise et høyere forbruk av antiepileptika mot epilepsi (49).

### 4.2 Mest brukte antiepileptika

De tre mest brukte antiepileptika i perioden 2004-2009 i Norge var karbamazepin, lamotrigin og valproat og dette stemmer best overens med forbruket i Australia, presentert fra 2002-2007 (50). Studier har også blitt gjort i Italia og Danmark, med litt annerledes forbruk enn i Norge. Alle disse tre andre studiene ble utført tidligere enn i Norge, i perioden 1993-2002, og tidspunkt for datainnsamling i disse studiene kan være årsak til forskjeller i bruk av antiepileptika (51, 52). Valg av antiepileptika avhenger i stor grad av anfallstype. De tre mest brukte antiepileptika, karbamazepin, lamotrigin og valproat er alle første linje behandling for partielle og valproat også ved generaliserte anfall. Dette viser at de mest brukte antiepileptika også er de som ved mange anfallstyper er de antiepileptika som er anbefalte førstevalg (53).

### 4.3 Kjønnforskjeller

Det er tydelige kjønnforskjeller for enkelte antiepileptika, som de tre mest brukte karbamazepin, lamotrigin og valproat. Alle antiepileptika gir økt risiko for fosterskader (nevralrørsdefekt), men det er høyest insidens for valproat. Derfor er det et alternativ for de kvinnene som planlegger graviditet å vurdere medikamentbytte (54). Vektøkning kan være et problem spesielt med valproat, og også andre antiepileptika, som særlig kvinner ønsker å ta hensyn til. Lamotrigin er et vektneutralt antiepileptikum, og forbruket av lamotrigin er nettopp høyere hos kvinner i alderen 20-49 år enn hos menn. Motsatt er det for valproat som gir vektøkning et høyere forbruk hos menn enn hos kvinner (22).

Karbamazepin er en enzyminduser og kan redusere serumkonsentrasjonen av perorale prevensjonsmidler, da spesielt østrogenkomponenten og kan føre til uønsket graviditet, og det blir også brukt i mindre grad hos kvinner enn hos menn. Det som nå anbefales som prevensjonsalternativ for kvinner er p-sprøyte og hormonspiral for pasienter som bruker enzyminduserende antiepileptika, fremfor høydose østrogen preparater som nå er avregistrert. (24). P-piller øker metabolismen av lamotrigin, gjennom indusering av UGT enzymer i leveren som gir omtrent 50 % økt clearance. Hvis det startes opp med p-piller hos kvinner etter at de er stabile på lamotrigin, bør lamotrigindosen økes og serumkonsentrasjonen monitoreres (55).

### 4.4 Aldersforskjeller

Karbamazepin er det antiepileptikum som brukes mest, og også i størst grad hos eldre. Fenobarbital og fenytoin brukes også i utbredt grad, og begge disse antiepileptika har størst forbruk i de eldste aldersgruppene. Fenobarbital og fenytoin har begge negative virkninger på ytelse hos pasientene og man kan få dysmorfe effekter av fenytoin, i tillegg til farmakokinetisk variabilitet (interaksjonsrisiko på grunn av enzyminduksjon, og metningskinetikk for fenytoin). På bakgrunn av dette blir ikke fenobarbital og fenytoin anbefalt til eldre (30, 56, 57). Likevel brukes fenytoin fortsatt i stor grad hos eldre fordi de kan ha brukt det i mange år og tolerert det godt og fordi det ikke ønskes å endre behandlingen (58, 59). Eldre har i mye større grad komorbiditet og behandles med andre legemidler enn antiepileptika i tillegg, derfor er det også viktig å være klar over interaksjonspotensialet (30).

Det er ikke enighet enda om hvilke antiepileptika som bør være førstevalg hos eldre. En gruppe epilepsieksperter i USA rangerte lamotrigin som førstevalgs antiepileptika, etterfulgt av gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, levetiracetam, fenytoin og valproat (60). Det har også blitt vist at pasienter som bruker lamotrigin eller gabapentin mer sannsynlig vil fortsette med behandling etter ett år sammenlignet med de som bruker karbamazepin, grunnet bedre bivirkningsprofil. Valproat brukes ikke i særlig stor grad hos de eldste pasientene, da det kan forårsake tremor, parkinsonisme, vektøkning, ha effekter på hemostase i tillegg til at det er en potent enzymhemmer. Allikevel har valproat fordeler over karbamazepin, da det er bredspektret og ikke gir hjertebivirkninger. Dette viser at det ikke er lett å finne det optimale antiepileptikum som passer for alle pasienter, men det må velges ut i fra hvilke faktorer som er viktigst for hver enkelte pasient (60).

#### **4.5 Bruk av antiepileptika hos barn og ungdom**

Det er store aldersrelaterte forskjeller i forbruk av alle antiepileptika. Valproat som er det mest brukte antiepileptikum hos barn opptil 11 år er det mest effektive bredspektrede antiepileptikum for alle anfallstyper og epilepsisyndromer. I tillegg er det et eldre antiepileptikum, som betyr at klinikere har mange års erfaring med bruken av dette hos barn. Det er mange perorale formuleringer tilgjengelige på markedet slik at det kan optimalisere behandlingen hos barn og bivirkningene er godt dokumentert (61).

Levetiracetam er et nyere antiepileptikum som kom på markedet i Norge i 2001, og dette brukes mer blant ungdom enn blant de yngste barna. Dette har vist godt effekt og tolerabilitet og mangel på farmakokinetiske interaksjoner og er dermed gunstig for barn og ungdom. Det har blitt vist at det er effektivt og godt tolerert hos barn og ungdom over 4 år, mens det fremdeles mangler noe dokumentasjon hos barn under 4 år. Dermed kan man forvente en fortsatt økning i bruken hos barn og ungdom etterhvert som man får flere erfaringer og bedre dokumentasjon (62).

Det å vise forskjeller i forskrivning i ulike aldersgrupper for hele populasjonen er viktig for bevisstgjøring på hvilke pasientgrupper legemidlene eksponeres for i størst grad, og man må være særlig oppmerksom på bruk av antiepileptika hos barn i utvikling, kvinner i fertil alder og eldre. Resultatene bidrar dermed til legemiddelovervåking og sikkerhetsaspekter ved bruk av antiepileptika.

## 4.6 Nyere og eldre antiepileptika

Nyere antiepileptika ble brukt i stadig større grad i studieperioden 2004-2009. Det har blitt vist at omtrent 20-30 % av alle pasienter ikke vil klare å oppnå anfallsfrihet ved kun å prøve gamle antiepileptika. Fordelen med de nyere antiepileptika er at de er forbedret med hensyn til sikkerhet, tolerabilitet og farmakokinetikk (19, 63). Kognitive dysfunksjoner har blitt rapportert ved nesten alle de eldre antiepileptika, og dette er blant områdene hvor det har blitt forbedringer. Uønskede effekter på kognisjon er noe man bør ta spesielt hensyn til hvis det er til behandling av spesielt utsatte grupper, som barn, pasienter med lærevansker, kvinner som kan bli eller er gravide og eldre. Selv om de nyere antiepileptika ikke er vist å være bedre når det gjelder effektivitet gir det flere behandlingsmuligheter for de som ikke oppnår anfallsfrihet med eldre antiepileptika (63).

For at tolerabilitetsprofilen til et nytt antiepileptikum skal bli fullstendig kjent, må det være i bruk over lengre tid og i større pasientgrupper enn det som brukes i kliniske forsøk. Man har eksempler på nyere antiepileptika som ved markedsføring virket veldig lovende, men som siden har fått innskrenket indikasjonsområder grunnet sikkerhetsaspektet. Vigabatrin har vist tilfeller av synsfeltsinnskrenkning og brukes derfor i størst grad nå hos barn med infantile spasmer, dette fremkommer av resultatene hvor det er størst forbruk i den laveste aldersgruppen. Felbamat har gitt tilfeller med aplastisk anemi og brukes derfor også veldig lite (64).

Forskrivning av nyere og eldre antiepileptika har også blitt undersøkt. Det har også blitt vist at nevrologer foreskrev en større andel av nyere antiepileptika, som lamotrigin og levetiracetam enn det allmennleger gjorde. Dette skyldes sannsynligvis at de som oftest må behandle de pasientene som er refraktære, mens allmennleger følger opp forskrivning av de antiepileptika som nevrologene har stabilisert pasientene på (59).

## 4.7 Polyterapi

I denne studien bruker 18 % av pasientene polyterapi. Selv om nydiagnostiserte pasienter bør behandles med monoterapi for å redusere muligheten for bivirkninger og interaksjoner, oppnår omtrent 35 % ikke god anfallskontroll (65, 66).

Den mest brukte kombinasjonen alle år for begge kjønn var lamotrigin-valproat. Ettersom valproat hemmer CYP og UGT enzymer hovedsakelig i lever vil det føre til en økning av lamotriginkonsentrasjonen på opptil fire ganger (19, 67). Det ønskes en synergistisk effekt ved å kombinere to eller flere legemidler, uten å få additive bivirkninger (68). En slik synergistisk farmakodynamisk effekt har blitt rapportert for flere forskjellige anfallstyper ved kombinasjon av lamotrigin og valproat (66).

Polyterapiandelen i hele landet er mye lavere enn det som tidligere er funnet på Spesialsykehuset for epilepsi, SSE, hvor over 50 % av pasientene brukte polyterapi. Dette skyldes at mange av pasientene med refraktær epilepsi er representert på SSE (69).

#### **4.8 Generisk bytte**

Et generisk legemiddel kan betegnes som kopi av tidligere patenterte legemiddel med eget handelsnavn (vanligvis virkestoffnavn) som normalt er til en rimeligere pris. Virkestoffet vil da være identisk, men formuleringene kan inneholde forskjellige hjelpestoff og de må godkjennes som bioekvivalente til originallegemidlet (70). To legemidler regnes som bioekvivalente hvis de er farmasøytisk ekvivalente eller farmasøytiske alternativer og deres biotilgjengelighet etter administrering av samme dose ligger innenfor akseptable og definerte grenser (71). Ettersom bruk av generiske legemidler normalt vil redusere legemiddelkostnader er dette noe myndighetene vil være interesserte i (70). Denne økonomiske drivkraften har ført til at spørsmålet har blitt stilt om pasienter med epilepsi bør bytte til generiske produsenter, da gjennombruddsanfall kan få store sosiale konsekvenser, som for eksempel tap av førerkort (72).

I Norge, i motsetning til de fleste andre land, er det innført en ordning om begrenset bytte som bare gjelder noen få legemidler, nemlig antiepileptika til behandling av epilepsi og levotyrosin preparater. Denne ordningen innebærer at det er kun ved oppstart av behandling at man kan bytte produsent, og hvis dette gjøres på apoteket må apoteket kontakte rekvirent for å informere om dette (73). Generisk bytte kan forårsake gjennombruddsanfall, men det er usikkert om serumkonsentrasjon som følge av generisk bytte kan utløse anfall, eller om disse anfallene skyldes emosjonelle faktorer eller ren tilfeldighet (72, 74, 75).

Likevel ble det foretatt generisk bytte hos 14 % av pasientene som brukte lamotrigin. Dette kan skyldes at det ikke har vært mulighet til å få tak i samme produsent som ved tidligere

ekspederinger, at apoteket ønsket å selge et generisk alternativ grunnet større økonomisk gevinst eller at apoteket var tomme for originalpreparatet.

I Danmark ble det foretatt en liten undersøkelse på ni frivillige epilepsipasienter for å se på hvilke betydninger generisk bytte av lamotrigin kan bety. Fem av ni av pasientene viste farmakokinetiske avvik større enn de som er tillatt i Danmark ved minst en relevant parameter. Det viser en tendens i at generisk bytte kan føre til komplikasjoner som blir bekreftet i biotilgjengelighet, som betyr at hos epilepsipasienter bør man være veldig forsiktige i å foreta slike bytter da det kan føre til konsekvenser for pasienten.

Referanseområdet for biotilgjengelighet ved generisk bytte har blitt innsnevret i Danmark til 90-111 % mot 80-125 % som er normalt (76). Siden har EMEA implementert de samme snevre grensene som Danmark, fra januar 2010, for legemidler med smalt terapeutisk vindu (som antiepileptika) (71).

Italian League against Epilepsy (LICE) sett på konsekvensene av generiske bytter på en mer generell måte enn ved en liten studie som i Danmark. De fant at det var ingen randomiserte studier som så på nytte/risiko forholdet ved generisk bytte. Da alle generika godkjennes mot originallegemidlet anbefales det ikke å foreta bytter mellom ulike generiske legemidler, da det kan utløse enda større forskjeller i serumkonsentrasjon og dermed dårligere anfallskontroll (77).

#### **4.9 Forhold mellom forbruk i DDD og antall pasienter som brukte hvert antiepileptika**

Ved utførelse av studier på bruk av legemidler oppgis forbruket i DDD/1000 innbyggere/døgn, slik at forbruket i ulike land lett kan sammenlignes. Det er utarbeidet verdier for hva som regnes som definert døgndose (DDD) for hvert legemiddel ut i fra deres hovedindikasjon hos voksne (37). Ved å regne ut hvor mange pasienter man forventer å ha brukt hvert antiepileptika og dividere det på det faktiske antall distinkte pasienter som har brukt det får man et forholdstall. Et forholdstall på 1 betyr at det faktiske antall pasienter som har brukt det aktuelle antiepileptika stemmer overens med det utregnete antall ut fra forbruk i DDD. Jo lavere forholdstallet er, jo flere faktiske pasienter finnes det enn det utregnete antall basert på DDD.

At okskarbazepin har et forholdstall på omtrent 1, viser at det er relasjon i forbruk i DDD sammenlignet med antall pasienter som har brukt legemidlet. Zonisamid, fenobarbital, levetiracetam og fenytoin har også forholdstall som er veldig nært 1. I den andre enden av skalaen finner man klonazepam, med et forholdstall på kun omtrent 0,3. Dette betyr at det er vist at det er mange flere pasienter som har brukt dette antiepileptika hvert år enn man kan se ut i fra forbruket i DDD/1000 innbyggere/døgn. Dette kan skyldes at den definerte døgndosen ikke representerer det som faktisk blir brukt som døgndose, at hver pasient ikke bruker dette antiepileptika daglig hele året, men periodevis, at det er en stor andel barn som bruker det i lavere dose enn voksne, at det brukes til en annen indikasjon enn til hovedindikasjonen eller at andre doser enn den definerte døgndosen brukes i praksis (38).

De antiepileptika med lavere forholdstall enn 0,8 (unntatt klonazepam) er alle antiepileptika som brukes en del mot andre lidelser enn epilepsi, pregabalin, lamotrigin, valproat, gabapentin, karbamazepin og topiramat, ofte med andre døgndoser enn det som brukes ved epilepsi.

For klonazepam er den definerte døgndosen 8 mg, mens det på SSE i praksis i følge muntlig kommunikasjon med sykehusfarmasøyt Elisif Rytter brukes en DDD på 4 mg. Disse beregningene kan være viktige bidrag til ATC-collaborating group som jevnlig oppdaterer DDD'ene for legemidler internasjonalt for å korrigere verdiene slik at de er relatert til praktisk bruk.

#### **4.10 Bruk av antiepileptika mot andre indikasjoner**

Over halvparten av de registrerte antiepileptika i Norge brukes utelukkende mot epilepsi, mens pregabalin brukes i størst grad mot andre lidelser.

Bruk av antiepileptika mot andre indikasjoner har blitt sett på tidligere i Norge og inkluderer forbruk til og med år 2007. Det er nå vist stadig økende forbruk av antiepileptika innen alle tre terapiområder; smerter (særlig pregabalin og gabapentin), psykiatri og migrene (topiramat) fra 2007 til 2009 (17). Det er viktig å vise så store forandringer i forskrivningsmønster over så kort tid, da stadig nye pasienter eksponeres for antiepileptika, av nye forskrivere, og i behandling sammen med andre legemiddelgrupper, hvor både pasienter og forskrivere trenger kunnskap for best og tryggest mulig bruk. Dette bidrar dermed til legemiddelovervåking nasjonalt og internasjonalt.



#### **4.10.1 Psykiatri**

Lamotrigin er det antiepileptika som har størst forbruk innen psykiatrien og som har økt mest i bruk de siste årene. Lamotrigin har vist å være effektivt innen psykiatrien i tillegg til at det har god farmakokinetikk og bivirkningsprofil. Valproat og karbamazepin har vært brukt i mange år, og dette er sannsynligvis grunnen til at det er et mer jevnt forbruk av disse antiepileptika innen psykiatrien for de forskjellige årene.

#### **4.10.2 Smerter**

Pregabalin og gabapentin er de antiepileptika som blir brukt mot smerter i størst grad og som også har den største økningen i bruken. En tilsvarende studie i Danmark viste at forbruket av antiepileptika mot smerter økte fra 11 % til 21 % av totalforbruket av antiepileptika fra 1993 til 2002, men pregabalin som ble registrert i 2004 var ikke inkludert i denne studien (18, 52).

En stor studie som inkluderte 465000 innbyggere i Italia viste også økende forbruk av antiepileptika mot smerter tilsvarende som i Norge (51).

#### **4.10.3 Migrene**

Det er blitt utført mindre studier på kronisk migrene enn generell migrene, men det tyder på at valproat, gabapentin og spesielt topiramat er nyttige profylaksebehandlinger, men disse studiene var for korte og pasientene brukte i tillegg andre medisiner, som vanskeliggjør vurdering av effekten av det utprøvende legemidlet (35). Topiramat, som har vist seg i studier å være det mest lovende antiepileptika til behandling av migrene har et forbruk som både er størst og stadig økende i Norge (31).

### **4.11 Misbruk av pregabalin?**

Det pågår en diskusjon i fagmiljøet rundt misbrukspotensialet til pregabalin (44-46). Det har blitt rapportert enkelttilfeller av misbruk av pregabalin. I tillegg har det blitt klassifisert som et legemiddel med misbrukspotensial og som er avhengighetsskapende (45, 78).

Det ble så sent som i 2009 konkludert med at pregabalin ikke var assosiert med like stort misbruk- og avhengighetspotensial som tradisjonelle rusmidler, nylig etter flere spontanrapporter med misbruk av pregabalin har det blitt tatt opp til diskusjon igjen (45, 46). Allikevel var det både i 2008 og 2009 noen storforbrukere av pregabalin i Norge, som hentet

ut langt mer enn det som er definert som døgndose. Da kan det konkluderes med at det er misbruksfare med pregabalin, men den er ikke uttalt når man ser på hele befolkningen. Disse resultatene belyser at metoden er godt egnet til å svare på samfunnsaktuelle spørsmål om legemiddelbruk på en enkel og rask måte.

## **4.12 Metodediskusjon**

### **4.12.1 Reseptregisteret**

Denne studien dekker hele Norges befolkning og beskriver forbruket og forbruksmønstre av antiepileptika ved epilepsi og også ved andre lidelser. Reseptregisteret er en god måte å måle legemiddelbruk i befolkningen/befolkningsgrupper. Ettersom det kun er legemidler som blir hentet ut fra apotek, elimineres de legemidlene som blir rekvirert men aldri utlevert.

Registeret er også fullstendig siden apotekene er lovpålagt å sende inn data på alle legemidler som er utlevert. Legene er pålagt å inkludere fullt personnummer på resepter, men dette manglet på 2 % i 2007. Disse vil da bli gitt et spesielt pseudonym, men vil ikke bli mulig å følge siden, heller ikke knyttet til andre data kilder (39). En antagelse som er gjort i denne studien er at alt legemiddel som blir hentet ut også blir inntatt. Det er allikevel estimert at 39 % av pasienter med epilepsi har dårlig compliance noe som vil gi en overestimert av reelt forbruk (79).

Reseptregisteret inneholder ikke forbruk av legemidler til pasienter på institusjoner eller sykehus. På denne måten får man ikke en oversikt over det totale forbruket i befolkningen, og særlig for eldre pasienter på institusjon/sykehjem. Reseptregisteret er en validert database som har blitt brukt tidligere til flere farmakoepidemiologiske studier (39). Spesielt etter at det ble innført nye detaljerte diagnosekoder i 2008 for resepter som dekkes av folketrygden er det lettere å skille til hvilke indikasjoner legemidlene brukes. Dette var spesielt nyttig ved analysing av forbruket av antiepileptika til andre lidelser enn epilepsi, som smerter og innen psykiatri. På denne måten kunne vi sikre oss at hovedfokuset ble på pasienter som fikk antiepileptika mot epilepsi. I tillegg ble det brukt Mysql database som er enkel å bruke og som gjorde det mulig for oss å foreta detaljerte søk om forbruket og forbruksmønstre.

DDD er ikke er det samme for “prescribed daily dose” (PDD). PDD er den døgndosen legen forskriver til hver pasient, og den kunne ikke undersøkes med denne metoden, da forbruket kun blir regnet ut fra mengden legemiddel pasienten henter ut. Studier som undersøker PDD

har den svakhet at det ikke kommer frem om pasienten faktisk inntar den dosen som legen skriver ut. For forbruk blant barn ble det i stedet sett på prosent av epilepsipopulasjonen. Andre viktige individuelle variable slik som anfallstype, om man røyker, alkoholinntak og andre fysiologiske faktorer kan derimot ikke undersøkes med Reseptregisteret (17, 80).

Etter Reseptregisteret ble opprettet i Norge i 2004 har det blitt brukt til forskning på flere områder. Eksempler på dette er til forskning på opioidbruk i befolkningen (81), om bruken av pregabalin reduserer senere forbruk av benzodiazepiner (82) og forbruk av ADHD legemidler. For undersøkelsen om ADHD bruk ble forbruket fra Norge og Reseptregisteret sammenlignet med bruken i de nordiske landene på bakgrunn av deres nasjonale registre (83). Felles for disse som ved denne undersøkelsen er at Reseptregisteret er godt egnet til å undersøke forbruket i befolkningen.

#### **4.12.2 Beregning og tolkning av resultater**

Forbruket målt i DDD/1000 innbyggere/døgn er mål for store befolkninger og muliggjør sammenligning av forbruket over tid og mellom land. Dette er et begrep som ikke er fleksibelt, og det kan oppstå unøyaktigheter i tolkningen av DDD/1000 innbyggere/døgn som ved bruk hos barn (17, 80).

For å beregne andel polyterapi ble det sett på kun en måned, for å ikke inkludere de pasientene som byttet behandling gjennom året, og november 2008 ble valgt som en representativ måned. Dette er ikke en standardmetode for å finne ut hvor stor andelen polyterapi er. I en lignende undersøkelse fra Danmark ble hele kalenderåret sett på, mens det i Nederland ble gjort som i Norge kun sett på samtidig forbruk i en kalendermåned. Det vil si at hvis en pasient brukte to forskjellige antiepileptika i løpet av et kalenderår i Danmark, ble det regnet som polyterapi (47). Her kan man jo anta at polyterapiandelen blir høyere enn det den faktisk er da det nok er pasienter som bytter ut et antiepileptika med et annet i løpet av et kalenderår, og følgelig bruker kun monoterapi (52).

Ettersom man har brukt Reseptregisteret har diagnosekodene og resepttypen legene bruker ved reseptutstedelse blitt brukt for å skille bruken av antiepileptika til de forskjellige lidelsene. I Norge har man to hovedtyper resepter som man skiller mellom og det er normalresepter hvor pasienten betaler hele beløpet selv og trygderesepter hvor pasientene kun betaler en egenandel. Fra mars 2008 ble det innført et nytt refusjonssystem som betød at legene måtte føre den spesifikke diagnosen til pasientene på resepten, mens det før det kun ble

brukt generelle sykdomspunkt. På dette grunnlag ble det her sett på større grupper som smerter, psykiatri og migrene når man så på bruken av antiepileptika ved andre lidelser. Smerter innebærer både nevropatiske kroniske smerter og trigeminusnevralgi, mens psykiatrigruppen omfatter flere forskjellige psykiatriske lidelser. Selv om noen antiepileptika har godkjent indikasjon mot smerter har ikke alle forhåndsgodkjent indikasjon på blå resept (trygderesept). Derfor har det her for de seks antiepileptika som brukes mot smerter blitt antatt at all bruk på hvit resept er mot smerter, selv om man ikke her vil se den faktiske diagnosekoden eller at det er sett på indikasjonene på reseptene. Dette kan for pregabalin hvor det er fare for misbruk gi en overestimering av det reelle forbruket i smertebehandling. I noen tilfeller kan det ha blitt brukt feil diagnosekoder, enten tilfeldig eller bevisst for å sørge for at pasienten får dekket sine utgifter da det for flere antiepileptika ikke er forhåndsgodkjent refusjon mot andre lidelser enn epilepsi. Dette kan uansett ikke være utstrakt da for eksempel pregabalin som kun har forhåndsgodkjent refusjon mot epilepsi kun brukes i 3 % mot epilepsi.

## 5 KONKLUSJON

De tre mest brukte antiepileptika var karbamazepin, lamotrigin og valproat. Valproat og lamotrigin var de mest brukte antiepileptika hos barn, mens det hos voksne var karbamazepin og lamotrigin og hos eldre karbamazepin og fenobarbital. Nye antiepileptika blir stadig brukt i større grad og var 49 % av totalforbruket i 2009 (3,25 DDD/1000 innbyggere/døgn), og det er mest økning i de lavere aldersgruppene. Ettersom forbruket av nye antiepileptika ikke har like god dokumentert bruk, spesielt på sikkerhetsaspektet er det viktig å fortsette og kartlegge bruken av disse. Andelen av pasienter som bruker polyterapi, det vil si to eller flere antiepileptika samtidig, er 18 % som øker faren for interaksjoner og bivirkninger. Det ble foretatt generisk bytte hos 14 % av pasientene som brukte lamotrigin, som kan øke faren for anfallsgjennombrudd eller bivirkninger. Eldre og yngre pasienter er utsatte pasientgrupper som det forskes lite på av legemiddelprodusenter, kartlegging av legemiddelbruk vil også komme disse pasientgruppene til gode.

Antiepileptika brukes i størst grad mot epilepsi, men også innen psykiatri (lamotrigin) og ved smertetilstander (pregabalin) hvor forbruket er stadig økende. I 2009 var 51 % av totalforbruket av antiepileptika mot epilepsi (6,6 DDD/1000 innbyggere/døgn), 27 % mot smerter, 18 % mot psykiatriske lidelser og 0,07 % mot migrene.

Reseptregisteret er godt egnet til å studere forbruket i befolkningen da man kan kan følge spesielle pasientgrupper, kjønn, alder og bruke spesifikke diagnosekoder for å skille til hvilke indikasjoner antiepileptika er for. Reseptregisteret muliggjør derfor å studere legemiddelbruk som vil komme pasientene til gode når det gjelder å kartlegge og kvantifisere bruk, bruk av legemidler i utsatte pasientgrupper og endringer over tid. Farmakoepidemiologiske studier som denne er nyttige bidrag til legemiddelovervåking på en nasjonal og internasjonal skala.

## 6 PERSPEKTIV

Denne undersøkelsen kan være nyttig for legemiddelmyndigheter, forskrivere, industri, forskere og pasienter med epilepsi i Norge da den belyser flere problemstillinger som må tas hensyn til ved medisinerings, legemiddelforbruk og forskrivningsmønstre. Polyterapi med potensielle interaksjoner, generika med potensielle forandringer i serumkonsentrasjon og spesifikke alder- og kjønnsforskjeller er viktig å ta hensyn til ved valg og behandling med antiepileptika.

Videre hadde det vært interessant å sett på hvilke andre legemidler disse pasientene bruker samtidig med antiepileptika, da det for eksempel tidligere er vist høy komorbiditet med psykiatriske lidelser. Annen medisinerings og sykdom kan selvfølgelig også påvirke behandlingen med antiepileptika og ville være interessant å studere videre. Det er også mulig å kombinere data fra Reseptregisteret med andre registre, som dødsårsaksregister, kreftregister, fødselsregister og lignende for å studere legemiddelrelaterte effekter i hele befolkningen som har med sikkerhetsaspekter å gjøre.

## 7 LITTERATURLISTE

1. Elger CE, Schmidt D, 2008. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 12, 501-39.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46 (4), 470-472.
3. Nakken KO, 2003. Fokus på epilepsi. Oslo: J. W. Cappelens Forlag AS, 38-39.
4. Zarczuk R, Łukasik D, Jedrych M, Borowicz KK, 2010. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Rep.* 62 (4), 592-607.
5. Goldenberg MM, 2010. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P & T* 35 (7), 392-415.
6. Gjerstad L, Taubøll E, 2003. Fra epilepsi til epilepsier. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1314.
7. Gjerstad L, Taubøll E, 2003. Hva er epilepsi? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1359-61.
8. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M, 2010. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 17 (3), 348-355.
9. Gjerstad L, Taubøll E, Røste GK, 2003. Behandling av epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1864-1868.
10. Eriksson A, Nakken KO, 2003. Epileptiske syndromer hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1362-1364.
11. Perucca E, 2005. An Introduction to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 46 (Suppl. 4), 31-37.
12. Johannessen Landmark C, 2007. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit.* 13 (1), RA1-7.
13. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M, 2010. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 9 (4), 413-424.

14. Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E, 2010. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch.* 460 (2), 395-403.
15. Stafstrom CE, 2010. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol.* 23 (2), 157-163.
16. Felleskatalogen. Preparatomtaler. [Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no>] (Juni 2010).
17. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, 2009. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders - A population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* 87 (1), 31-39.
18. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC). [Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_\\_\\_\\_80333.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch____80333.aspx)] (August 2010).
19. Johannessen Landmark C, Patsalos PN, 2010. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 10 (1), 119-140.
20. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, 2008. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs* 68 (14), 1925-1939.
21. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T, 2006. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47 (7), 1094-1120.
22. Taubøll E, Gjerstad L, Henriksen T, Husby H, 2003. Kvinner og epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1691-1694.
23. Spigset O, 2001. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 121, 3296-3298.
24. Rytter E, Johannessen SI, KO Nakken, 2003. Medikamentell antikonsepsjon hos kvinner med epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 123, 1674-1675.
25. Tomson T, 2009. Which drug for the pregnant woman with epilepsy? *N Engl J Med.* 360 (16), 1667-1669.



26. Johannessen SI, Johannessen Landmark C, 2008. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 8 (6), 929-939.
27. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, 2009. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 50 (11), 2377-2389.
28. Perucca E, 2006. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet*. 45 (4), 351-63.
29. Werhahn KJ, 2009. Epilepsy in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*. 106 (9), 135-142.
30. Perucca E, 2007. Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. *Int Rev Neurobiol*. 81, 183-199.
31. Johannessen Landmark C, 2008. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 22 (1), 27-47.
- 32 Ettinger AB, Argoff CE, 2007. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 4 (1), 75-83.
33. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH, 2005. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118 (3), 289-305.
34. Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P, 2007. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs* 67 (15), 2121-2133.
35. D'Amico D, 2010. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci*. 31 (Suppl. 1), S23-28.
36. White HS, 2005. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache* 45 (Suppl. 1), S48-56.
37. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Tilgjengelig fra: [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)] (September 2009)
38. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Tilgjengelig fra: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)] (Mars 2010)

39. Furu K, 2008. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norsk Epidemiologi* 18, 129-136.
40. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2005. Guidance for Industry. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. [Tilgjengelig fra: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>] (November 2010)
41. World Health Organization, 2002. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. [Tilgjengelig fra: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>] (November 2010)
42. Shyr J, 2006. Sampling distribution. Moore DS, McCabe GP, red. *Introduction to the practice of statistics*. New York: W. H. Freeman and Company, 332-379.
43. Aarnes H, 2003. Litt statistikk. . [Tilgjengelig fra: <http://www.bio.uio.no/plfys/haa/littav/stat.htm#konfidensintervall>] (November 2010)
44. Westin AA, Strøm EJH, 2010. Ja, pregabalin kan misbrukes! *Tidsskr Nor Legeforen*. 131, 2108.
45. Bramness JG, 2010. Misbruk av pregabalin. *Tidsskr Nor Legeforen*. 130, 1703-1704.
46. Chalabianloo F, Schjøtt J, 2009. Pregabalin og misbrukspotensial. *Tidsskr Nor Legeforen*. 129, 186-187.
47. van de Vrie-Hoekstra NW, de Vries TW, van den Berg PB, Brouwer OF, de Jong-van den Berg LT, 2008. Antiepileptic drug utilization in children from 1997-2005 - a study from the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 64 (10), 1013-1020.
48. Arts WF, Geerts AT, 2009. When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol*. 13 (2), 93-101.
49. Løyning Y, 1983. Anti-epileptic drugs. Sakshaug S, Andrew M, Hjort PF, Lunde PKM, Øydvin K, red. *Drug utilization in Norway during the 1970's increases, inequalities, innovations*. Oslo: Aktietrykkeriet, 187-202.

50. Hollingworth SA, Eadie MJ, 2010. Antiepileptic drugs in Australia: 2002-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 19 (1), 82-89.
51. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, Innocenti F, Brignoli O, Cricelli C, Caputi AP, Musolino R, Spina E, Trifirò G, 2007. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol.* 14 (12), 1317-1321.
52. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J, 2006. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 113 (6), 405-411.
53. Dhillon S, Sander JW, 2007. Epilepsy. Walker R, Whittlesea C, red. *Clinical pharmacy and therapeutics*. Kina: Churchill Livingstone, 447-461.
54. Tomson T, Battino D, 2009. Pregnancy and epilepsy: what should we tell our patients? *J Neurol.* 256 (6), 856-862.
55. Sabers A, Petrenaite V, 2009. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 50 (9), 2163-2166.
56. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B, 1987. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia* 28 (Suppl. 3), S50-58.
57. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB et al, 1985. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med.* 313 (3), 145-151.
58. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, 2006. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res.* 68 (Suppl. 1), S49-63.
59. Mattsson P, Tomson T, Eriksson O, Brännström L, Weitoft GR, 2010. Sociodemographic differences in antiepileptic drug prescriptions to adult epilepsy patients. *Neurology* 74 (4), 295-301.
60. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Krämer G, 2006. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl.* 184, 28-37.

61. Aldenkamp A, Vigevano F, Arzimanoglou A, Covanis A, 2006. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. *Acta Neurol Scand Suppl.* 184, 1-13.
62. Glauser TA, Mitchell WG, Weinstock A, Bebin M, Chen D, Coupez R, Stockis A, Lu ZS, 2007. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 48 (6), 1117-1122.
63. Beghi E, 2004. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol.* 3 (10), 618-21.
64. Ben-Menachem E, Schmitz B, Tomson T, Vajda F, 2006. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in adults. *Acta Neurol Scand Suppl.* 184, 14-27.
65. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P, Perucca E, 2010. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 51 (5), 797-804.
66. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A, 1999. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 40 (8), 1141-1146.
67. DRUID - Drug Information Database. [Tilgjengelig fra: [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no)] (september 2010)
68. French JA, Faught E, 2009. Rational polytherapy. *Epilepsia* 50 (Suppl. 8), 63-68.
69. Landmark CJ, Rytter E, Johannessen SI, 2007. Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy. *Seizure* 16 (4), 356-364.
70. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Viridis A, Massimetti G, Gori G, Versari D, Taddei S, Blandizzi C, 2009. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 68 (1), 34-42.
71. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. [Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)] (November 2010)

72. Bialer M, Midha KK, 2010. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 51 (6), 941-950.
73. Statens legemiddelverk. Apotekenes og legenes rolle, 2008. [Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_76866.aspx?filterBy=CopyToIndustry](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____76866.aspx?filterBy=CopyToIndustry)] (September 2010)
74. [No authors listed], 2009. Generic prescribing in epilepsy. *Drug Ther Bull.* 47 (12), 141-144.
75. Wilner AN, 2004. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 5 (6), 995-998
76. Nielsen KA, Dahl M, Tømmerup E, Wolf P, 2008. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. *Epilepsy Behav.* 13 (1), 127-130.
77. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G, 2006. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 47 (Suppl. 5), 16-20.
78. Blommel ML, Blommel AL, 2007. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm.* 64 (14), 1475-1482.
79. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM, 2008. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 49 (3), 446-454.
80. Karouni M, Arulthas S, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C, 2010. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 66 (11), 1151-1160.
81. Fredheim OM, Log T, Olsen W, Skurtveit S, Sagen Ø, Borchgrevink PC, 2010. Prescriptions of opioids to children and adolescents; a study from a national prescription database in Norway. *Paediatr Anaesth.* 20 (6), 537-544.
82. Bramness JG, Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S, 2010. Does pregabalin (Lyrica®) help patients reduce their use of benzodiazepines? A comparison with gabapentin using the Norwegian Prescription Database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* Apr 23 [Epub ahead of print].

83. Zoëga H, Furu K, Halldórsson M, Thomsen PH, Sourander A, Martikainen JE, 2010. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. Sep 23 [Epub ahead of print].